



Sede amministrativa:

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIOLOGICHE, TORACICHE E VASCOLARI

Scuola Di Dottorato Di Ricerca in: Scienze mediche, cliniche e sperimentali

Indirizzo: Scienze cardiovascolari

Ciclo XXV

Endocarditi infettive e patologia del cavo orale

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Supervisore: Ch.mo Prof. Marialuisa Valente

Dottorando: Christian Bacci

ANNO ACCADEMICO 2011-2012

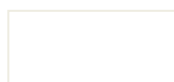
INDICE

A. RIASSUNTO:	1
B. ABSTRACT:	4
C. INTRODUZIONE:	7
1. Cenni storici	7
2. Definizione e classificazione	11
3. Epidemiologia	15
4. Evoluzione del pattern clinico	17
5. Patogenesi	19
6. Manifestazioni cliniche e complicanze	24
7. Diagnosi	29
8. Condizioni cardiache predisponenti	39
9. Comorbidità sistemiche	43
10. Patologia orale	45
11. Agenti patogeni	52
12. Colture negative	62
13. Terapia antibiotica	64
14. Trattamento chirurgico	69
15. Profilassi dell'Endocardite Infettiva	70
16. La profilassi nella pratica clinica odontoiatrica	72
D. SCOPO DELLO STUDIO	82
E. MATERIALI E METODI	83
F. RISULTATI	96
G. DISCUSSIONE	131
H. CONCLUSIONI	144
BIBLIOGRAFIA	147



Abbreviazioni

AAA	aneurisma aorta ascendente	K	Neoplasia maligna
AAII	Arti inferiori	LMA	Leucemia mieloide acuta
Ac	Anticorpo	LES	Lupus Eitematoso Sistemico
AHA	American Heart Association	MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
AIE	Acute Infective Endocarditis	MIC	Minimum Inhibitory Concentration
Amp	Ampicillina	MRSA	Meticillin Resistent Staphylococcus Aureus
AR	Artrite reumatoide	MVP	Mitral Valve Prolapse
BAV	Blocco atrio-ventricolare	NBTE	Non Bacterial Trombotic Endocarditis
CCH	Cardiochirurgia/cardiochirurgico	NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
Cefazo	Cefazolina	NVE	Native Valve Endocarditis
Ceftriax	Ceftriaxone	OPT	Ortopantomografia
CFU	Colony-forming-units	Oxa	Oxacilina
CHD	Congenital heart disease	PCR	Protein C reactive
CHF	Congestive heart failure Coagulazione intravascolare	Pen	Penicillina
CID	disseminata	Po	Per os
CNS	Coaguase negative Stafilococchi	PVE	Prostetic Valve Endocarditis
CSF	Fluidio cerebro spinale	PZ / pz	Paziente
CT	Chemioterapia	RAA	Reumatismo Articolare Acuto
Dapto	Daptomicina	Rifam	Rifampicina
DIV	Difetto interventricolare	RT	Radioterapia
Doxi	Doxicillina	SIE	Subacute Infective Endocarditis
E	Endocardite	Staph.	Staphylococcus
EI	Endocardite Infettiva	Str.	Streprococcus
EMO	Emocultura	Strepto	Streptomicina
Ent.	Enterococcus	TAGG	Terapia antiaggregante
EPA	Edema polmonare acuto	TAO	Terapia anticoagulante orale
ESC	European Society of Cardiology	TC	Tomografia computerizzata
ev	Iniezione endovenosa	TEA	Tromboendoarteriectomia
FimA	Fimbriae di tipo A	TEE	Transesophageal Echocardiography
Genta	Gentamicina	Teico	Teicoplanina
GVHD	Graft Versus Host Disease	TTE	Transthoracic Echocardiography
HF	Heart failure	V Ao	Valvola Aortica
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator	V M	Valvola Mitrale
IDDM	Insulin-Dependent Diabetes Mellitus	V P	Valvola Polmonare
im	Iniezioni intramuscolari	V T	Valvola Tricuspid
IMA	Infarto miocardico acuto	VAB	Valvola Aortica Bicuspid
IVDA	Intravenous Drug Abusers	Vsn	Ventricolo sinistro
IVDU	Intravenous Drug Users		



A. RIASSUNTO

Introduzione. L'Endocardite Infettiva è una patologia rara a carico dell'endocardio e subendocardio che, se non trattata, è sempre fatale. Le numerose linee guida che si sono succedute a partire dagli anni '50 hanno sempre focalizzato l'attenzione come fonte di batteriemie causanti Endocardite Infettiva, sulle procedure odontoiatriche piuttosto che su attività quotidiane come lavarsi i denti o masticare il cibo.

Scopo dello studio. Valutare lo stato di salute del cavo orale in pazienti affetti da Endocardite Infettiva, quale verosimile fattore predisponente all' Endocardite Infettiva stessa; analizzare le condizioni cardiache predisponenti e le comorbidità sistemiche compresenti in tali pazienti; effettuare un'approfondita ricerca sullo stato dell'arte in merito alle Endocardite Infettiva in letteratura, con particolare attenzione al tema della profilassi in odontoiatria.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 2 gruppi "Casi" di pazienti: il Gruppo Casi 1, proveniente dal database dell'Unità Operativa Complessa di Patologia Cardiovascolare (177 pazienti) e il Gruppo Casi 2, proveniente dall' Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliera di Padova (70 pazienti). Per ogni pz è stata ricercata la cartella clinica al fine di analizzare le comorbidità e condizioni cardiache, stratificate secondo la classificazione American Heart Association 1997, nonché il materiale radiografico utile al fine dell'analisi dello stato di salute del cavo orale.

Sono stati identificati tre Gruppi Controllo, il primo costituito da 70 pazienti sani (Gruppo Controllo 1), il secondo da 50 di pazienti affetti da patologia

cardiovascolare non infettiva (Gruppo Controllo 2) e il terzo da 70 pazienti con comorbidità sistemiche (Gruppo Controlli 3).

Il Gruppo Casi 2 e i Gruppi Controllo sono stati confrontati singolarmente con analisi del Chi Quadro con intervallo di confidenza al 95%, sono stati calcolati Odd Ratio, sensibilità, specificità, Potere Predittivo Positivo e Negativo.

Risultati. Nei gruppi Casi 1 e 2 la sede più frequente di Endocardite Infettiva è risultata essere la valvola aortica (57.9%) seguita dalla valvola mitralica (31.2%) e da entrambe coinvolte (4.4%). Le condizioni cardiache predisponenti più frequenti sono risultate nel Gruppo 1: la valvola aortica bicuspidale (11.9%), la sostituzione valvolare aortica con bioprotesi (11.9%) e la valvola mitralica “floppy” (10.7%); nel Gruppo 2 la sostituzione valvolare aortica con bioprotesi (11.4%), la stenosi valvolare aortica non reumatica (8.6%) e la valvola aortica bicuspidale (5.7%).

Nel Gruppo Casi 1 il decesso si è verificato nei pazienti con condizioni cardiache predisponenti a rischio alto, moderato e trascurabile di prognosi infausta secondo la Classificazione American Heart Association 2007, e in presenza di comorbidità sistemiche particolarmente gravi, mentre nel Gruppo Casi 2 l’exitus è avvenuto esclusivamente in 4 pazienti con condizioni cardiache predisponenti ad alto rischio di prognosi infausta.

Gli organismi responsabili dell’Endocardite Infettiva nel Gruppo Casi 1, sono stati identificati in soli 60 casi. Di questi 20 (il 30%) erano microrganismi fisiologicamente residenti nell’orofaringe. Due soli pazienti avevano avuto interventi odontoiatrici nei 3 mesi precedenti lo sviluppo dell’endocardite, ma in questi casi non è stato possibile isolare il germe patogeno. Endocarditi da germi della flora orale sono insorte in 2 pazienti con endoparodontopatia, in assenza di interventi odontoiatrici.

Per quanto riguarda il Gruppo Casi 2 , in 15 pazienti il microrganismo responsabile dell'Endocardite Infettiva apparteneva alla flora dell'orofaringe; procedure odontoiatriche erano state eseguite in 4 casi e solo in uno era stata fatta la profilassi antibiotica.

Per quanto il confronto fra il Gruppo Casi 2 e i Gruppi Controllo, il Gruppo Casi 2 presentava lesioni endodontiche e/o parodontali nel 81.4% dei casi, il Gruppo Controlli 1 nel 55.9%, il Gruppo Controlli 2 nel 75.7% e il Gruppo Controlli 3 nel 88%. I risultati dell'analisi mostrano un sostanziale rischio di sviluppare Endocardite Infettiva in condizioni di patologia del cavo orale, specialmente nel Gruppo Controlli 1i (OR 3.692) e nel Gruppo Controlli 3 (OR 1.406) rispetto al Gruppo Controlli 2 (OR 0.598).

Conclusioni. Si rileva un'importante relazione tra Endocardite Infettiva e presenza di valvola bioprotesica e di valvola aortica bicuspidale. L'exitus è correlato alla presenza di comorbidità sistemiche e condizioni cardiache predisponenti particolarmente gravi. Non si rileva associazione tra cure odontoiatriche e sviluppo di Endocardite Infettiva da patogeni del cavo orale, mentre esiste relazione con uno stato di "non salute" del cavo orale che sottolinea l'importanza della profilassi educativa di igiene orale, che appare più importante di episodiche batteriemie connesse a manovre odontoiatriche.

I pazienti a rischio, pertanto, dovrebbero conseguire e mantenere uno standard di salute orale elevatissimo, (assenza di lesioni apicali e di sanguinamento al sondaggio parodontale). La proposta profilattica migliore, oltre all'identificazione precoce di predisposizioni cardiache sconosciute, per quanto riguarda l'eventualità di batteriemie a seguito di patologie orali dovrebbe essere l'eliminazione di possibili fonti di patologia metafocale e la corretta igiene orale.

B. ABSTRACT

Introduction. The Infective Endocarditis is a rare disease of the endocardium and subendocardium. If untreated it is always fatal. Prophylaxis guidelines that have been published since the 1950s, always focused on dental procedures as a source of bacteremia causing Infective Endocarditis, rather than on daily activities like tooth brushing or chewing food.

Aim of the study. To assess if the state of oral health in patients with Infective Endocarditis may be considered a predisposing factor for developing Infective Endocarditis; to analyse underlying cardiac conditions associated with the risk to develop Infective Endocarditis and if presence of comorbid factors such as diabetes mellitus, immunosuppression and dialysis may increase the risk of adverse outcome from Infective Endocarditis in these patients. To define when Infective Endocarditis prophylaxis is or is not recommended for dental procedures.

Material and Methods. We enrolled two patients groups: Group Cases 1 from the Unit of Cardiovascular Pathology database, Hospital of Padova (177 patients), Group Cases 2 from the Unit of Infective and Tropical Diseases database, Hospital of Padova (70 patients). For each patient medical records were taken in order to analyse the presence of underlying cardiac conditions, stratified according to the American Heart Association classification 1997, and to review radiographic material useful for the state of health of the oral cavity.

Three Control Groups were identified: the Control Group 1, constituted by healthy patients (70 patients), the Control Group 2 constituted by patients with not infective cardiovascular diseases (50 patients), the Control Group 3 constituted by patients with comorbid conditions.

Group Cases 2 and Control Groups were separately analyzed with Chi Square test with 95% Confidence; Odd Ratio, Sensibility and Specificity tests, Positive and Negative Likelihood Ratio.

Results. In Group Cases 1 and 2, Aortic Valve is the most affected site (57.9%), followed by Mitral Valve (31.2%) and both Aortic and Mitral Valve (4.4%).

The most frequent underlying cardiac conditions were: bicuspid aortic valve (11.9%), aortic bioprosthesis (11.9%) and “floppy” mitral valve (10.7%) in Group Cases 1; aortic valve bioprosthesis (11.4%), non-rheumatic aortic valve stenosis (8.6%) and bicuspid aortic valve (5.7%) in Group Cases 2.

In Group Cases 1 death occurred in patients with underlying cardiac conditions associated with high, moderate and negligible risk of adverse outcome according to American Heart Association 2007 and with systemic comorbid conditions. In Group 2 death occurred only in 4 patients with underlying cardiac conditions associated with high-risk of adverse outcome.

Microorganisms were identified in only 60 cases in patients of Group Cases 1; 30% of them belonged to the oropharyngeal flora. In the two patients who underwent dental procedures in 3 previous months it was not possible to isolate the microorganism. In two patients affected by endo-periodontal disease endocarditis ascribable to microbic flora, arose without any dental procedures.

In the Group Cases 2, in 15 patients endocarditis was due a microorganism belonging to oral flora. Dental procedure were performed in four cases and in only one antibiotic prophylaxis was done.

Endodontic and/or parodontic diseases were present in 81.4% of patients from Group Cases 2, in 55.9% of patients from Control Group 1, in 75% of patients from Control Group 2 and in 88% of patients of Control Group 3. Thus, patients with

endodontic and/or parodontic diseases present an high risk for developing Infective Endocarditis in Control Group 1 (OR 3.692) and in Control Group 3 (OR 1.406) compared with Control Group 2 (OR 0.598).

Conclusions. Infective Endocarditis arose mainly in bicuspid aortic valve and bioprosthesis valve followed by floppy mitral valve. An important relationship exists between systemic co-morbid factors and underlying cardiac conditions at high risk for poor prognosis for Infective Endocarditis. We didn't find association between dental care and occurrence of Infective Endocarditis due to microorganisms of the oral cavity. Nevertheless patients with endo-periodontal diseases are prone to development of endocarditis. Maintenance of optimal oral health and hygiene may reduce the incidence of bacteremia from daily activities (brushing teeth and chewing). Thus people at risk of developing Infective Endocarditis should have an high standard of oral health including endodontic and periodontal therapy.

C. INTRODUZIONE

1. Cenni storici

Lazare Rivière fu il primo a cogliere il profilo clinico e anatomopatologico dell'endocardite (E), anche se forse il connazionale Jean François Fernel aveva già segnalato anomalie cardiache causate da E, senza però identificarla come entità nosologica separata. Rivière nel 1646, descrisse un caso, usando le sue parole, di *“palpitazioni di cuore, polso piccolo e irregolare, con ogni tipo di irregolarità”*, dispnea intensa, edema importante a carico degli arti inferiori (AAII) e aggravamento progressivo del quadro clinico fino all'exitus.

All'esame autoptico descriveva il reperto nel ventricolo sinistro con *“caruncole rotonde d'una sostanza simile a quella dei polmoni, la più grossa delle quali assomigliava ad un racemo di noccioline e occupava l'apertura dell'aorta”*^{1,2}.

Nel tempo si susseguono poi osservazioni di Lancisi nel 1706³, di Morgagni nel 1761⁴, di Sandiford nel 1767⁵. Ma è nell'800 che si delinea con chiarezza di tratti anatomo-clinici la figura nosografica separata delle E, soprattutto grazie alle ricerche condotte tra il 1824 e 1835 di Jean-Baptiste Bouillaud che identificò il reumatismo articolare acuto e le compromissioni cardiache associate⁶ e coniò il termine di “endocardio” e di “endocardite”, e l'intuizione della diversità tra quella che poi sarà l'E reumatica e l' endocardite infettiva (EI) e Kirkes e Bramwell descrissero gli emboli settici^{7,8} e affermarono la classificazione in rapporto al decorso (iperacute, acute, subacute, croniche) intuita da Bouillaud. Solo nella metà dell' 800 si procedette ad una distinzione eziologica dei vari tipi di E. I primi ad avvalorare la tesi di un'eziologia microbica delle E furono tra il 1869 e il 1872

Virchow, il quale già nel 1846 aveva segnalato vegetazioni valvolari durante un esame autoptico, Winge ed Heiberg, che dimostrarono al microscopio mediante studi indipendenti la presenza di batteri nelle vegetazioni¹.

Di conforto a questa diagnosi le tecniche di emocoltura furono introdotte in Europa e negli Stati Uniti tra il 1810 e il 1910.

Risale al 1883 la prima menzione pubblica dell'impiego in questo campo della famosa colorazione di Gram in un trattato di Carl Friedlander⁹.

Gli strumenti laboratoristici per la diagnosi di EI furono definitivamente forniti con l'introduzione dal 1960, delle tecniche di biologia molecolare³.

In campo diagnostico clinico importante fu l'introduzione dell'ecocardiografia, con il primo utilizzo nella diagnosi di EI risalente al 1973.

Nel 1984 è stata introdotta la PCR da Kary Mullis, tecnica che si è presto dimostrata insostituibile per taluni microrganismi, per la capacità di individuare e quantificare velocemente geni normali e alterati e di rilevare la presenza di organismi patogeni presenti in piccolissime quantità o in campioni di minime dimensioni, aggirando i limiti intrinseci dell'esame colturale. Sono stati così identificati nuovi microrganismi ad azione patogena e sono state acquisite informazioni molecolari sulla fisiologia microbica, che hanno consentito di identificare bersagli specifici e di produrre nuovi farmaci.

Nei primi del 900 venne riconosciuto il ruolo dell'infezione batterica nelle forme acute e viene approfondita la conoscenza sull'evoluzione della patologia grazie a studi di Lenhartz, Habitz e Schottmüller in Germania e, ad opera di quest'ultimo, nel 1910 è stato riconosciuto lo *Streptococcus Viridans* o *Mitior* come agente eziologico di quelle forme di E che egli definiva "lente"¹¹. Studi analoghi vennero

effettuati nel Regno Unito da Horder ¹² e negli USA da Blumer, Thayer, Allen, Libman e Beeson ¹³.

Libman descrisse una particolare forma di E subacuta: egli rilevò nei suoi casi la presenza di cicatrici nelle lesioni valvolari e il fenomeno degli stadi di malattia "privi di batteri", egli inoltre descrisse noduli rossastri delle dita, poi passati alla storia come "Noduli di Osler".

William Osler, già nel 1885 notò un'associazione tra batteriemia da interventi chirurgici e lo sviluppo di EI ma solo nel 1909 delineò in modo esaustivo il profilo clinico di questa affezione ¹⁴.

Nel 1893 affermava "The infective endocarditis increases the physician's interest in the development of an infectious process", frase che ci rende evidente quale doveva essere l'atteggiamento all'epoca, per le patologie di origine infettiva.

Eichhorst 1885 classificò clinicamente le E in acute (settiche), subacute (verrucose) e croniche (retraenti) ¹⁵.

Ogni tentativo di cura delle endocarditi infettive prima dell'avvento dei farmaci antimicrobici si rivelò inefficace.

L'EI è stata a lungo una malattia dal significato prognostico infausto a causa del tasso assai elevato di mortalità, e benché non si possano escludere storicamente occasionali casi di guarigione spontanea di qualche forma subacuta; secondo parere unanime contemporaneo le EI sono definite come patologia infettiva che porta al decesso se non trattata.

Tutti i trattamenti sperimentati in epoca pre-antibiotica si sono dimostrati inefficaci; furono impiegati una congerie di rimedi come arsenicali, mercurio, violetto di genziana, salicilici, antisettici vari, vaccini, sieri, trasfusioni, ascessi di fissazione, elettroterapia, splenectomia, diatermia e ipotermia. Di scarsa efficacia

si rivelarono anche i sulfamidici, in uso dalla metà degli anni 30, con esiti di guarigione pari al 4-5% dei casi

Il primo successo documentato nel trattamento delle EI è strettamente legato all'avvento della penicillina, anche se il primo paziente trattato con penicillina per via parenterale nel 1940 alla Columbia University di New York, un ragazzo affetto da EI streptococcica, purtroppo non ricevette una dose di penicillina sufficiente a guarire l'infezione. Dal 1944 la penicillina è considerata, a differenza dei sulfonamidi, efficace nel curare EI streptococciche.

Nonostante la comparsa e la successiva diffusione degli antibiotici l'incidenza di EI non è diminuita, la grande efficacia nel trattare soprattutto la gonorrea e le affezioni polmonari si è tradotta in una drastica riduzione di casi di EI dovuti a *Streptococcus Pneumoniae* e *Neisseria Gonorrhoea*, ma d'altro canto sono aumentati i casi riportati di EI causata da microrganismi antibiotico-resistenti.

Dopo l'avvento della terapia antibiotica, altra pietra miliare nel trattamento dei pz affetti da E fu lo sviluppo, nel secolo scorso, di tecniche cardiocirurgiche volte alla sostituzione valvolare, che ne migliorarono significativamente la prognosi ¹⁶.

Il primo intervento cardiocirurgico per il trattamento di EI fu effettuato da Kaye nel 1961 su infezione fungina della tricuspide ¹⁷.

Il termine "Infective Endocarditis" fu usato per la prima volta da Thayer nel 1926 ¹⁸ ed in seguito reso popolare da Lerner e Weinstein, in sostituzione della dizione precedente di "Endocardite Batterica" in quanto questa escludeva patogeni quali Chlamydiae, Rickettsiae, Micoplasmi, funghi e forse virus ⁵.

2. Definizione e classificazione

EI è una patologia infettiva rara, a carico di endocardio e subendocardio che si manifesta con lesioni vegetanti e/o ulcerative. La vegetazione si sviluppa principalmente a livello delle valvole cardiache, native o protesiche, e occasionalmente su altri siti endocardici quali endocardio murale, chordae tendinaeae o difetti settali.

Le vegetazioni sono masse amorfe di grandezza variabile composte da trombi in cui sono comprese cellule dell'inflammazione e microorganismi e sono spesso associate a danno dei sottostanti tessuti cardiaci.

Le EI possono essere classificate in base all'evoluzione temporale della patologia, il sito di infezione, l'eziologia o fattori predisponenti. Poiché ogni distinzione ha valenza dal punto di vista terapeutico e prognostico, nessuna è sufficiente singolarmente⁶.

Per questo motivo tradizionalmente la prima classificazione si basa sull'andamento clinico: endocardite infettiva acuta (AIE) ed endocardite infettiva subacuta (SIE).

Le AIE sono infezioni rapide e distruttive che colpiscono solitamente valvole cardiache native normali, sostenute da patogeni virulenti che provocano lesioni necrotizzanti e ulcerative con decorso di giorni o settimane; sono caratterizzate da diffusione ematogena dell'infezione a siti extra cardiaci. Necessitano spesso di interventi di cardiocirurgia (CCH) in aggiunta alla terapia medica. Sono caratterizzate dalla precoce insorgenza di complicanze e da mortalità elevata. L'exitus si verifica in un tempo compreso tra alcuni giorni e meno di sei settimane.

Le SIE evolvono invece gradualmente in settimane o mesi, sono causate in genere da microorganismi a bassa virulenza il cui danno resta confinato al tessuto cardiaco e solo raramente provocano disseminazione metastatica dell'infezione per distacco di un embolo micotico ⁷. L'exitus può avvenire oltre sei settimane dall'esordio, oltre i tre mesi nella forma cronica e subacuta⁸.

Classificazione in base alla durata

Storicamente l'EI è stata divisa in base all'andamento clinico in acuta e subacuta:

Subacuta: spesso dovuta a streptococchi a bassa virulenza, malattia che progredisce lentamente nel corso di settimane o mesi e non tende a dare disseminazione ematica extracardiaca.

Acuta: patologia fulminante nel giro di giorni o settimane, spesso causata da stafilococchi di grande virulenza che spesso danno infezioni metastatiche

Questa classificazione è abbandonata e viene preferito la definizione "a breve o lunga incubazione (sotto o sopra le sei settimane)

Classificazione in base all'emocultura

L'emocultura può essere positiva o negativa. Chiramente la più frequente causa di cultura negativa è la precedente somministrazione di antibiotici. La crescita in cultura di determinate specie batteriche può essere difficile.

Classificazione in base al lato del cuore colpito

I pazienti che fanno uso di droghe intravenose sono tipicamente colpiti al cuore destro, con endocardite frequente alla valvola tricuspidale.

I pazienti senza esposizione a contaminazione venosa, hanno maggiore tendenza a sviluppare EI del cuore sinistro.

Classificazione in base al tipo di infezione

Tipiche sono le EI nosocomiali, sia per i pz ad esempio in dialisi che secondarie alla presenza di cateteri venosi, linee di nutrizione parenterale o pacemaker.

Classificazione in base al tipo di valvola coinvolta

Oltre alla distinzione di base rispetto alle valvole native o alle valvole protesiche, in caso di valvole protesiche, si distinguono infezioni precoci, intermedie o tardive (entro i 60 gg; tra 60 gg e 1 anno; oltre 1 anno) ²⁵.

3. Epidemiologia

L'EI è una patologia infettiva rara, con un'incidenza annua di 1,7 – 3,5 ogni 100'000 persone^{9, 20, 31}.

Da sottolineare come, secondo le linee guida dell'American Heart Association (AHA) in continua evoluzione, la riduzione della dose di somministrazione dell'antibiotico e la contemporanea riduzione delle classi di pazienti con indicazione alla profilassi, non ha comportato alcun aumento significativo dei casi di EI.

Le EI rappresentano un caso per mille dei ricoveri ospedalieri, incidenza invariata dal 1970 mentre l'aumento dell'incidenza delle AEI è dal 20% in era pre-antibiotica al 33%. L'età media si è innalzata: nel 1926 era inferiore ai 30 anni; nel 1943 era di 39 anni, attualmente il 50% dei pazienti supera i 50 anni con una media di 58 anni²¹. L'età media tra gli uomini colpiti eccede di 6-7 anni rispetto all'età media femminile. I principali dati epidemiologici sono riportati in Tabella 1.

Sono considerati fattori prognostici positivi: la giovane età, la diagnosi e il trattamento precoce, l'infezione che coinvolga valvola mitrale con prolasso e l'infezione da parte di batteri sensibili alla penicillina.

I maschi sono colpiti due volte più frequentemente rispetto al genere femminile; alcuni studi sostengono la possibilità di un effetto protettivo da parte degli estrogeni contro il danno endoteliale¹⁰.

Tabella 1 – Analisi dei dati epidemiologici in letteratura (2000-2012).

CRATTERISTICHE PAZIENTI AFFETTI	
Età media (aa)	47-65 ^{8, 11, 12, 13, 14, 15, 16}
Percentuale maschi affetti	59-70% ^{17, 18, 25 26, 27}
Percentuale femmine affette	34-41% ^{26, 27, 29}
TIPOLOGIA EI	
PVE	25,6% ¹⁸
NVE	68,6% ²⁹
Device intracardiaci EI	4,8-26% ^{15, 19, 29}
EMOCOLTURE	
Emocolture negative	4-33% ^{15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26}
Emocolture positive	75,6-93% ^{25, 29,}
MORTALITA'	
Mortalità	20-29% ^{25, 26}
Mortalità a 5 aa	40-45% ^{25, 29, 26}
SEDI COLPITE (Percentuale dei casi)	
Cuore sn	51-76,7% ²⁶
Cuore dx	7,5-18% ^{25, 29}
Valvola aortica	39-60% ^{26, 27, 29}
Valvola mitrale	30-44% ^{26, 27, 29}
V Aortica+ V Mitrale	10% ^{26, 27, 29}
Valvola tricuspide	5-10% ^{27, 29}
Valvola polmonare	2-3% ^{27, 29}
Difetti settali	1% ²⁹
RICORSO A CCH	38-51,5% ^{25, 26, 28, 29}

Le valvole cardiache coinvolte sono, in ordine decrescente: valvola aortica, valvola mitrale, tricuspide e polmonare. In passato la valvola più colpita era la mitrale e ciò era messo in relazione con l'entità pressoria che grava sulle valvole in fase di collabimento dei lembi: rispettivamente 116 mm Hg a livello della valvola mitrale, aortica 72 mm Hg, tricuspide 24 mm Hg e polmonare 5 mm Hg. Attualmente è invece la valvola aortica la sede più colpita in assoluto, anche se frequentemente si assiste ad un interessamento sia della valvola aortica che mitrale.

4. Evoluzione del pattern clinico

Dalla metà del secolo scorso è descritta una evoluzione dal punto di vista clinico-epidemiologico di una forma di EI “moderna”, dovuta non solo ai progressi nella diagnosi e nella terapia (in particolare l’introduzione dei farmaci antimicrobici e i progressi in campo cardochirurgico), ma anche grazie ai numerosi progressi in materia di qualità della vita.

Le variazioni rispetto al passato sono:

- Aumento dell’età media dei pazienti;
- Aumento dei casi di AIE
- Diminuita incidenza di alcuni dei classici segni che contraddistinguevano SIE avanzate, quali i noduli di Osler, ippocratismo digitale, splenomegalia o le petecchie di Roth.
- Aumentata incidenza di casi dovuti a Stafilococchi rispetto ad una diminuita proporzione di casi dovuti a Streptococchi.
- Maggior varietà dei microorganismi responsabili, con comparsa di specie rare, inusuali batteri Gram -, funghi o microbi miscellanei.
- Aumento del numero di intravenous drug abuser (IVDA).
- Comparsa di una forma “health-care-associated-IE”, dovuta all’introduzione di dispositivi terapeutici (cateteri intravenosi, pacemaker, linee per iperalimentazione, dialisi)
- Aumento del numero di endocardite su valvola protesica (PVE).
- Aumento dell’incidenza di casi di EI concomitante a stati di immunodepressione iatrogena o patologica, fattispecie HIV.

- Diminuita prevalenza di valvulopatie di origine reumatica tra le condizioni predisponenti all'EI,
- Aumentato numero di bambini che sopravvivono con anomalie cardiache congenite, che costituiscono un importante fattore predisponente¹⁹.

5. Patogenesi

Joseph Hamburg, uno studente di Virchow, nel 1869, argomentò riguardo la modalità con cui i microrganismi penetrassero la vegetazione valvolare. Il suo articolo riflette l'esistenza di una rivalità che esiste tutt'ora tra la teoria infiammatoria e infettiva. Grazie al tentativo di riproduzione sperimentale delle lesioni cardiache, il giovane autore proponeva due ipotesi: i microrganismi, trasportati dal flusso sanguigno penetravano nella vegetazione dall'esterno verso l'interno o, in alternativa, i vasi all'interno del tessuto valvolare erano ostruiti da emboli settici. Proponeva inoltre che i batteri penetrassero nel torrente ematico dal polmone, dall'intestino o da una ferita ³⁶.

Lo sviluppo di EI è il risultato di una complessa interazione tra patogeni transitanti nel circolo sanguigno con piastrine e molecole della matrice su sito di danno endocardico. I microrganismi che colonizzano le vegetazioni vengono ricoperti da uno strato di fibrina e piastrine, che impedisce l'accesso a neutrofili, immunoglobuline e complemento, permettendo quindi ai patogeni di resistere alle difese messe in atto dal sistema immunitario dell'ospite ⁴⁶.

Aree colpite da flusso sanguigno turbolento prodotto da anomalie congenite o acquisite, come il passaggio di flusso da una cavità ad alta pressione in una cavità a pressione minore attraverso un orifizio ristretto (effetto Venturi), sono sedi predisposte alla deposizione piastrino-fibrinica che portano allo sviluppo di endocardite trombotica non batterica (NBTE). Altro meccanismo patogenetico che può portare allo sviluppo di NBTE sono stati di ipercoagulabilità. Va sottolineato che la frequenza del coinvolgimento di un sito valvolare è proporzionale all'entità pressoria del flusso sanguigno che lo percorre, è infatti più colpito il cuore sn,

fanno eccezione i pazienti IVDA, con predominanza di AEI su valvola tricuspidale da *Staphylococcus Aureus*.

Le NBTE comprendono un range di lesioni sterili che va dall'aggregazione microscopica di piastrine (endocardite reumatica, endocardite atipica di Libman Sachs) fino a larghe vegetazioni che contraddistinguono le endocarditi marantiche, che si possono sviluppare in pazienti con neoplasie maligne, in particolare carcinomi pancreatici, gastrici e polmonari o linfomi. Vegetazioni valvolari cardiache sono state rilevate nel 19% di un totale di 200 pazienti con neoplasie maligne solide, sottoposti a uno screening ecocardiografico²³.

La presenza in circolo di microorganismi in grado di colonizzare questi siti può portare allo sviluppo di EI. E' importante sottolineare che la compresenza di batteriemie e di NBTE non esita necessariamente nello sviluppo di EI.

Le superfici mucose sono densamente popolate da una microflora endogena. Traumi a livello mucoso, in particolare a livello gengivale, orofaringeo, del tratto gastro-intestinale, uretrale o vaginale, comportano il rilascio in circolo di tali specie microbiche. La frequenza e l'intensità di queste batteriemie transitorie dipendono dalla natura e dalla portata del trauma, la densità della microflora ivi presente e dall'eventuale grado di infiammazione o infezione presenti in loco⁴⁷.

Questa batteriemia è generalmente di entità ridotta, con il rilascio in circolo di 10 o meno colony-forming units (CFU) per ml, e soprattutto sono transitorie e il circolo sanguigno torna sterile nel giro di 15-30 minuti. Frequenti episodi di batteriemia sono rilevati dall'identificazione di anticorpi circolanti contro la normale flora residente nei vari distretti corporei.

L' uniformità dei patogeni responsabili di EI contrasta con l'ampia varietà dei microorganismi che danno luogo a batteriemie, indicando che taluni presentano una

maggior abilità nel colonizzare l'endocardio rispetto ad altri, ciò è stato confermato da studi su modelli animali. Gli organismi che provocano più frequentemente EI mostrano, anche in vitro, una maggiore aderenza alle valvole cardiache rispetto a organismi più raramente implicati. Si evidenziano quindi dei fattori che rendono alcune specie batteriche più virulente di altre. Streptococchi che producono destrano, un esopolisaccaride, causano più frequentemente EI rispetto alle specie che non lo sintetizzano: questo polisaccaride media l'adesione del batterio al reticolo di fibrina e piastrine e all'endocardio valvolare danneggiato.

Altro importante mezzo di adesione è la fibronectina: prodotta da cellule endoteliali, piastrine e fibroblasti in risposta a danno vascolare, una forma di fibronectina solubile si lega al collagene esposto sul sito di ingiuria vascolare. Batteri che presentano recettori per la fibronectina (come anche per laminina e collagene di tipo IV), sono facilitati nel processo di adesione. Proteine leganti la laminina sono espresse per esempio da *Streptococcus Gordonii*. Addizionali fattori di virulenza prodotti dai microorganismi infettanti, fattispecie tossine, sono stati identificati in modelli di studio sperimentali quali fattori rilevanti per la persistenza e la proliferazione delle colonie microbiche. Adesine leganti la fibronectina espresse da *Staphylococcus Aureus* sarebbero infatti cruciali nel meccanismo di invasione dell'endocardio e indurrebbero apoptosi degli endotelioцитi.

La FimA, proteina di superficie di 36 kDa espressa su specie streptococciche ed enterococciche, è considerato un importante fattore di virulenza, riconosciuta come adesina nel cavo orale in quanto media appunto l'adesione di *Streptococcus Parasanguis* al biofilm salivare. Esso non inibisce l'attacco da parte dei

granulociti al batterio che la esprime, né riveste alcun ruolo sull'adesione o aggregazione piastrinica; FimA avrebbe piuttosto ruolo nell'iniziale colonizzazione batterica dell'endocardio danneggiato ⁴⁸. Animali immunizzati passivamente con anticorpi anti-Fim A o attivamente mediante vaccino Fim A erano significativamente meno suscettibili allo sviluppo di EI rispetto ai controlli non immunizzati ^{49, 50}.

Il Clumping factor (o fibrinogen-binding surface protein) dello *Staphylococcus Aureus* media l'adesione alla fibrina e alle valvole aortiche in particolare.

Il glicocalice sulla superficie di *Staphylococcus Epidermidis* non sembra avere un ruolo nel meccanismo di adesione, ma è comunque un fattore di virulenza in quanto rende il batterio meno suscettibile all'eradicazione da parte del sistema immunitario.

I meccanismi con i quali microrganismi virulenti colonizzano e infettano endocardio valvolare anche intatto, in particolare il meccanismo di adesione di questi e le interazioni con l'ospite, sono tuttavia in gran parte ancora sconosciuti.

In vitro un monostrato di endotelio è in grado di fagocitare *Staphylococcus Aureus* e *Candida*. La moltiplicazione intracellulare però esita nella morte della cellula infettata e nella distruzione della superficie endoteliale portando alla formazione di depositi fibrino-piastrinici.

In seguito all'adesione a NBTE o endotelio, la persistenza e la moltiplicazione in sito dei patogeni provoca la crescita progressiva delle vegetazioni valvolari a causa della crescente adesione e aggregazione piastrinica. Con la crescita della vegetazione si ha contemporaneamente una continua batteriemia e un aumentato rischio di fenomeni embolici ¹. Alcune specie batteriche hanno dimostrato essere potenti stimolatori di aggregazione piastrinica; ancora una volta si nota come i

patogeni che più frequentemente danno luogo a EI, Stafilococchi e Streptococchi, sono più attivi nell'iniziare questo meccanismo.

Per quanto riguarda l'ipotesi di una predisposizione genetica i dati sono controversi: è stata ipotizzata la possibilità di una predisposizione genetica allo sviluppo di EI, di cui probabili marcatori sarebbero l'ag HLA-B35 e l'aplotipo A2-B35⁵². Una combinazione del difetto genetico con modificazioni di antigeni di istocompatibilità indotta da stupefacenti o narcotici, potrebbero avere un significato nella patogenesi dell'EI. Inoltre sono stati descritti casi di EI in pazienti HLA B 27.

Altri studi però non confermano l'associazione di endocardite con fattori genetici.

6. Manifestazioni cliniche e complicanze

Può risultare difficile discernere tra quelli che sono i segni e i sintomi propri della patologia e quelli che derivano dalle sue complicanze. Spesso sono proprio queste ultime a portare alla diagnosi di EI, diventando quindi fondamentale nella descrizione del pattern clinico delle EI.

A livello cardiaco si ha insufficienza e stenoinufficienza valvolare per ulcerazioni dei lembi e come esito delle vegetazioni scompenso cardiaco, presente nel 59% dei casi e motivo più frequente di morte.

L'intervallo tra l'evento batteriemia e la comparsa dei sintomi di EI è stimato essere inferiore alle 2 settimane in più dell'80% dei pazienti con endocardite su valvola nativa (NVE); mentre per pazienti con infezione intra o postoperatoria di valvole protesiche il periodo di incubazione è maggiore variando dai 2 ai 5 mesi o più.

L'esordio può essere caratterizzato da sintomi aspecifici quali: anoressia, malessere, affaticabilità, brividi, nausea, vomito, sudorazioni notturne.

La **febbre persistente** è il segno e sintomo più frequente, 92 % ³² raggiungendo in alcuni studi addirittura il 100% dei casi ^{26, 27}. La febbre chiaramente può essere assente o molto lieve in pazienti anziani defedati, in caso di insufficienza cardiaca congestizia (CHF), con insufficienza renale cronica e occasionalmente in caso di NVE causate da *Staphylococcus Coagulasi negativi*. Il pattern febbrile è in genere di tipo remittente, rare sono le puntate febbrili che raggiungano i 40 °C, eventi che si possono verificare pressoché solamente in caso di AIE. Febbre prolungata, per almeno due settimane, è associata ad agenti eziologici specifici (es.

Staphylococcus Aureus, bacilli Gram- o funghi), a complicanze intracardiache o periferiche, la necessità di ricorrere a CCH e a più elevato tasso di mortalità.

Splenomegalia si rileva tra il 15 e il 50 %²⁶, l'incidenza di tale segno è diminuita con l'introduzione dell'antibiotico-terapia.

Epatomegalia è presente nel 57%²⁶, ma nei casi di intravenous drug user (IVDU), in particolare se HIV positivi⁵³ può arrivare al 70%.

Dispnea si manifesta nel 57-67% dei pazienti^{26, 54}.

Nuovo soffio o modificazione soffio preesistente 68%²⁶

Insufficienza renale 32%³⁵, in genere dovuta a glomerulonefrite diffusa o focale quale conseguenza del deposito di immunocomplessi e complemento si riscontra dal 15 al 28-68%⁵⁵ dei pazienti affetti da EI, in particolar modo da SIE. Disfunzioni renali in questi pazienti si manifestano più comunemente in seguito a deterioramento emodinamico o come effetto tossico della terapia antibiotica, es. nefrite interstiziale da amminoglicosidi.

Noduli di Osler, compaiono nel 7,1% dei pazienti⁵⁶, causati dall'accumulo di immunocomplessi o dovuti a emboli settici, soprattutto da *Staphylococcus Aureus*; sono papule o piccoli noduli sottocutanei, dalle dimensioni di circa un centimetro, dolenti alla palpazione, eritematosi o purpurei, di consistenza molle che insorgono a livello dei polpastrelli o in aree più prossimali delle dita e persistono da alcune ore a diversi giorni. Sono caratterizzati da alterazione dell'intima di arteriole, venule e capillari, a volte accompagnate a fenomeni trombotici e necrotici. Essi non sono specifici della patologia in esame, si possono riscontrare anche nel corso di LES, E marantica, anemia emolitica e infezioni gonococciche.

Petecchie, le più comuni manifestazioni periferiche di EI, si riscontrano nel 21% dei casi³². Contraddistinte istologicamente da lesioni vasculitiche, si rilevano sulle

mucose buccale, palatale e faringea, dove possono avere un alone centrale pallido; a livello cutaneo sulla superficie anteriore del tronco e sugli arti, ma il sito più specifico in caso di EI è la congiuntiva. Le petecchie non impallidiscono con la digito-vitro pressione, non dolgono né spontaneamente, né alla palpazione, compaiono in genere a gettate successive.

Emorragie del letto ungueale, rosse scuro, lineari o a fiamma, si rinvergono a livello delle dita sia delle mani che dei piedi.

Lesioni di Janeway: piccole lesioni maculari, eritematose, emorragiche e non dolenti a livello palmare o plantare, conseguenza di fenomeni embolici. Sono più frequenti nelle EI stafilococciche ad evoluzione acuta.

Macchie di Roth: emorragie retiniche ovalari con alone più chiaro al centro; qualora queste emorragie assumano un aspetto “a fiamma”, costituiscono il segno di Litten. Si rilevano anche in pazienti affetti da EI con malattie del collagene o disordini ematologici di tipo leucemico, quali anemie severe.

Sintomi muscoloscheletrici sono molto comuni nei pazienti con EI, non legati all'infezione focale cardiaca, ma piuttosto alla presenza di anticorpi anti-nucleo: artralgie, mialgie, occasionalmente artrite con infiltrato infiammatorio a livello del fluido articolare, algie localizzate in particolare alla schiena senza evidenza di infiammazione a livello vertebrale. Questi sintomi possono mimare patologie reumatiche, portando a ritardo nella diagnosi di EI.

Embolie sistemiche si verificano nel 28-48% dei casi; nonostante siano delle complicanze di EI, spesso precedono la diagnosi di EI. Possono verificarsi anche dopo la terapia antibiotica, tuttavia la loro incidenza diminuisce notevolmente dopo aver impostato la corretta terapia medica. Emboli splenici possono causare marcato dolore al quadrante addominale superiore sinistro; emboli renali possono

essere asintomatici o accompagnati da dolore e causare micro o macro ematuria. L'embolia di frammenti di vegetazione si manifestano clinicamente tra l'11 e il 43% dei pazienti con EI, mentre all'esame autoptico sono rinvenuti emboli tra il 45 e il 65 % dei casi di EI; circa il 20% delle embolie è infatti clinicamente silente, in particolare qualora coinvolga il distretto splenico o cerebrale ¹⁹. Nel caso l'evento embolico vada a colpire le arterie retiniche (<2 % dei casi), si può verificare, quale manifestazione, un' improvvisa perdita del visus. Nei pazienti IVDA con EI alla valvola tricuspidale, tra gli organi maggiormente colpiti vi sono i polmoni tra il 66 e il 75 %.

Emboli coronarici sono reperto frequente all'esame autoptico, raramente esitano in infarto trans murale, con infarto del miocardio nel 10% dei casi.

Emorragie intracraniche erano più frequenti in pazienti con PVE in terapia anticoagulante, si verificano nel 5 % dei pazienti con EI; sono conseguenti a rottura di aneurisma micotico (metà di questi ultimi colpiscono arterie intracraniche), rottura di arteria dovuta ad arterite settica su sito di occlusione embolica, o emorragie su territorio infartuato.

Ascessi cerebrali: patogeni virulenti e aggressivi come *Staphylococcus Aureus*, possono dar luogo a microascessi cerebrali con lo sviluppo di encefaliti mentre sono rari invece ampie raccolte ascessuali (Figura 1). Alcuni casi di EI da *Staf. Aureus* o *Streptococcus Pneumoniae* possono complicarsi con meningiti purulente, anche se nella maggioranza dei casi il fluido cerebro spinale si presenta asettico.

Sintomi neurologici si riscontrano nel 30 – 40% dei pazienti, in particolare in casi di EI da *Staphylococcus Aureus*, sono associati ad aumento del rischio di exitus. Si

possono manifestare anche episodi di intense **cefalee** (che potrebbero far sospettare la presenza di un aneurisma micotico), apoplessia o encefaliti ⁶.

Pericardite acuta purulenta si sviluppa nel 22 % dei casi soprattutto in pazienti con coinvolgimento della valvola aortica e ascessi miocardici.

Distacco della valvola protesica associata a rigurgito accompagnata ad ascessi nel 76% casi, si ha con maggior frequenza nelle valvole protesiche di tipo meccanico, caratterizzate dalla tendenza a sviluppare ascessi a carico del tessuto perivalvolare.

EI ricorrenti, secondo accezione generale, comprendono sia ricadute che reinfezioni. Le prime si riferiscono a nuovi episodi di EI causate dal medesimo patogeno del precedente, probabilmente dovute a fallimento terapeutico dell'episodio di EI iniziale; le reinfezioni sono provocate invece da un diverso patogeno. E' importante sottolineare che i pazienti che hanno anamnesi positiva per EI, anche se trattata con successo, restano a rischio di reinfezione permanentemente, a causa del danno valvolare subito, che va a sommarsi ad eventuali condizioni predisponenti. Pazienti IVDU e pazienti con severa parodontopatia presentano un maggior rischio di reinfezione ².

7. Diagnosi

Sono stati formulati nel tempo diversi criteri diagnostici, i primi ad essere adottati furono quelli di Von Reyn nel 1982 e Duke, che per primo introdusse come parametro il coinvolgimento endocardico mediante ecocardiografia nei criteri diagnostici ⁵⁸. Da allora numerose modificazioni sono state proposte al fine di aumentare la sensibilità diagnostica di tali criteri. Attualmente vengono largamente impiegati i criteri di Durack et al ⁵⁹ (Tabella 2), oppure i più recenti criteri di Duke modificati da Li et al del 2000 ⁶⁰, riportati in Tabella 3.

La diagnosi definitiva di EI richiede positività delle emocolture o rinvenimento di colture positive (o istologia o amplificazione del DNA batterico mediante PCR) da vegetazioni o emboli.

Pazienti che ricevono diagnosi di “possibile EI” devono essere sottoposti a trattamento pari a pazienti con diagnosi di EI definitiva ⁶.

Tabella 2 - Criteri per la diagnosi di EI secondo Durack et al., 1994.

ENDOCARDITE INFETTIVA CERTA:	
Criteri anatomopatologici:	
1. Microrganismi evidenziati mediante coltura o istologicamente in una vegetazione, o in un embolo originato da una vegetazione, o in un ascesso intracardiaco, <i>oppure</i> 2. Lesioni istopatologiche: vegetazione o ascesso intracardiaco, confermato da esame istologico che prova l'esistenza di un'endocardite attiva	
Criteri clinici, suddivisi in maggiori e minori:	
1. Presenza di 2 criteri maggiori, o 2. Presenza di 1 criterio maggiore e 3 minori, o 3. Presenza di 5 criteri minori	
Criteri maggiori:	
1. Emocolture significative per EI a. microrganismi tipici per EI in due emocolture separate: Streptococchi "viridanti", Str. Bovis, gruppo HACEK o Staf. Aureus acquisito in comunità, o Enterococchi, o b. emocolture persistentemente positive, definite come isolamento di microrganismi possibili responsabili di EI: - emocolture raccolte a più di 12 ore di distanza, <i>oppure</i> - più emocolture (raccolte a un intervallo di tempo di almeno 1 ora tra la prima e l'ultima) 2. Evidenza di interessamento endocardico a. ecocardiogramma significativo per EI: - massa intracardiaca oscillante su valvola, su strutture di supporto o entro un flusso di rigurgito o su materiale protesico, in assenza di giustificazioni anatomiche, <i>oppure</i> - ascesso, <i>oppure</i> - nuova deiscenza parziale di una valvola protesica b. comparsa di un nuovo rigurgito valvolare (l'aumento o la modificazione di un soffio preesistente non è un criterio sufficiente).	
Criteri minori	
1. Fattori predisponenti: cardiopatie predisponenti o tossicodipendenza per via endovenosa 2. Febbre \geq a 38.0°C (100.4°F) 3. Fenomeni vascolari: emboli arteriosi, infarti polmonari settici, aneurisma micotico, emorragia endocranica, emorragie congiuntivali, lesioni di Janeway 4. Fenomeni immunologici: glomerulonefrite, noduli di Osler, macchie di Roth, fattore reumatoide 5. Ecocardiogramma: compatibile con EI, senza però soddisfare i criteri maggiori 6. Evidenza microbiologica: emocolture positive (senza però soddisfare i criteri maggiori), escluse le emocolture positive singole per stafilococchi coagulasi-negativi o per microrganismi che non causano EI, oppure evidenza sierologica di un'infezione attiva dovuta a microrganismi potenzialmente responsabili di EI.	
ENDOCARDITE INFETTIVA POSSIBILE: riscontri compatibili con EI, insufficienti per la diagnosi di EI certa, ma che non permettono neppure di escluderla.	
ENDOCARDITE INFETTIVA ESCLUDIBILE:	
1. Sicura diagnosi alternative per i sintomi potenziali di EI, <i>oppure</i> 2. Risoluzione dei sintomi di EI con terapia antibiotica di durata pari o inferiore a 4 giorni, <i>oppure</i> 3. Nessuna evidenza di EI all'intervento chirurgico o all'indagine autoptica dopo terapia antibiotica di durata pari o superiore a 4 giorni	

Tabella 3 - Criteri di Duke modificati secondo Li et al⁶⁰.

Criteri maggiori
1. Emocolture positive: Tipico organismo causante EI, oppure Emocolture positive persistenti, oppure Positività per Coxiella Burnetii (Febbre Q), oppure Batteriemia da Staf. Aureus. 2. Evidenza di coinvolgimento endocardico (TTE/TEE; o all'esame istologico) 3. Riscontro di nuovo rigurgito valvolare (la modificazione di un soffio preesistente non è considerata sufficiente)
Criteri minori
1. Fattori predisponenti (pregressa EI, condizioni cardiache predisponenti, uso di droghe ev) 2. Febbre, con temperatura >38 ° C 3. Fenomeni vascolari 4. Fenomeni Immunologici 5. Evidenza microbiologica: emocolture positive non considerabili criterio maggiore.
DIAGNOSI DI EI DEFINITA
2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore + 3 criteri minori o 5 criteri minori
DIAGNOSI DI EI POSSIBILE
1 criterio maggiore + 1 criterio minore o 3 criteri minori
DIAGNOSI DI EI ESCLUDIBILE
Diagnosi alternativa Risoluzione dell'infezione con trattamento antibiotico per < di 4 gg No evidenza istologica di EI

Esami di laboratorio

In corso di SIE può verificarsi, anemia moderata normocromica e normocitica da ipoproliferazione dal 16 al 30-54% ⁶¹, soprattutto tra i pazienti anziani ⁴⁵, con minor frequenza si verifica nella AEI dovuta in questo caso in genere a processo emolitico. In pazienti con endocardite su protesi meccanica si può evidenziare un certo grado di emolisi cronica dovuta alla protesi valvolare e la presenza di schistociti e altri frammenti cellulari. La leucocitosi è un reperto variabile, più frequente nelle forme acute, nelle quali aumenta soprattutto la conta granulocitaria, mentre piuttosto infrequente è la trombocitopenia.

La velocità di elettro-sedimentazione è aumentata in circa il 90 % dei casi di EI (media di 65 mm/h) questo valore rientra nel range normale, entro tre o sei mesi dopo la diagnosi e trattamento della EI.

Anche la proteina C reattiva risulta aumentata, con una frequenza che raggiunge il 96 % dei casi di EI, per riportarsi a valori normali rapidamente con l'instaurarsi di efficace trattamento.

Livelli sierici di procalcitonina marcatamente aumentati si riscontrano in genere in infezioni batteriche sistemiche, in infezioni localizzate si evidenzia invece un aumento moderato di tale peptide. L'aumento della procalcitoninemia sarebbe inoltre proporzionale alla severità della patologia infettiva e inoltre legato all'agente eziologico: sono stati infatti rilevati livelli più elevati tra i pazienti affetti da EI causata da *Staphylococcus Aureus*. Il ruolo di tale analisi come marker di EI non è tuttavia ancora stato stabilito in modo esaustivo, essendoci ad oggi pochi studi significativi ⁴².

L'analisi delle urine mostra microematuria o lieve proteinuria in meno del 50 % dei casi, anche in assenza di complicanze renali specifiche. In caso di red blood

cell casts e proteine pesanti ci si trova di fronte a glomerulonefrite da immunocomplessi mentre macroematuria è invece indice di infarto renale . La creatininemia è aumentata nel 10 % circa dei pazienti.

Positività del fattore reumatoide, anticorpo IgM contro IgG, si riscontra in fino al 68 % dei pazienti con EI in corso da più di 6 settimane, il titolo di fattore reumatoide decresce molto lentamente in seguito ad appropriata terapia antibiotica mentre è raramente positivo nelle forme acute, nelle quali è in genere presente un'ipergammaglobulinemia. Oltre a questo auto-anticorpo, si rilevano anticorpi antinucleo nel 47% dei casi. Il riscontro di concentrazione di fattore reumatoide pari o superiore a 100 UI/ml è associato, in modo indipendente da altri fattori, ad aumento della mortalità⁴⁶.

Test sierologici specifici sono determinanti nella diagnosi di EI causate da microrganismi difficili da ottenere in coltura o molto lente nella crescita come nel caso di EI da *Coxiella* o *Bartonella*.

L'isolamento di una specie microbica patogena o l'identificazione di batteriemia persistente costituisce il test diagnostico più rilevante per EI. Nei casi di SIE la batteriemia è in genere continua ed il numero di patogeni circolanti varia tra 1 e 200 per ml.

Le emocolture sono ottenute da tre distinti prelievi venosi eseguiti nell'arco di almeno 24 ore: la metà di ogni prelievo è destinata ad essere inoculata in terreno di coltura aerobica e l'altra metà in terreno anaerobio, questi mezzi supportano la crescita di eventuali specie microbiche che presentano varianti nutrizionali particolari. L'emocultura è definita positiva (nell'86% dei casi) quando tutti i campioni sono positivi; quando uno solo dei tre campioni è positivo per *Staphylococcus Epidermidis* o difteroidi, occorre sospettare una contaminazione

del campione durante il prelievo piuttosto che una reale batteriemia. Nel caso di pazienti che abbiano intrapreso una parziale o empirica terapia antibiotica prima di effettuare gli esami colturali, è necessario procedere con i prelievi seriati in modo da rilevare un'eventuale ricomparsa tardiva della batteriemia e l'utilizzo di sistemi ARD (Antibiotic Removal Device): flaconi contenenti resine capaci di assorbire gli antibiotici assunti dal paziente o ancora mediante striscio periferico in cui è possibile visualizzare batteri all'interno dei leucociti ²¹. Nel caso di AIE, una volta effettuati i tre prelievi venosi, è immediatamente intrapresa terapia antibiotica empirica in attesa degli esiti, in quanto il trattamento non può essere differito. Esami più specifici, nonché indaginosi, sono riservati ai casi in cui si ottenga esame colturale negativo con i mezzi suddetti, in presenza di importante sospetto clinico di EI. Tecniche molecolari per identificare DNA specifico o RNA ribosomiale su campioni di tessuto o analisi di sangue o siero mediante PCR (polymerase chain reaction), sono utili nell'identificazione di patogeni difficili da ottenere in coltura, come per es. le specie *Bartonella*. Nel particolare caso di sospetta EI da *Aspergillus* è possibile saggiare la presenza di antigenemia nel campione mediante dosaggio radioimmunologico.

Esami strumentali

Uno degli ausili maggiori alla diagnosi clinica è dato dal **TTE**; essendo il coinvolgimento dell'endocardio *conditio sine qua non* di EI, esso può dimostrare tale coinvolgimento mediante immagini della struttura cardiaca nonché della sua funzionalità, il tutto in modo non invasivo ⁶⁴. La minore vegetazione discriminabile è approssimativamente di 2 mm, ma fattore che condiziona maggiormente la possibilità di identificare la vegetazione, piuttosto che la grandezza della vegetazione stessa, è l'impedenza acustica della massa relativa alle strutture circostanti. L'ecografia transtoracica (TTE) è tecnicamente inadeguato in pazienti adulti obesi, pazienti con BPCO o deformità del torace. Purtroppo la sensibilità varia dal 50 al 90% ed è maggiore in caso di coinvolgimento endocarditico del cuore dx, in quanto la valvola tricuspidale e polmonare si trovano più vicine alla parete toracica.

Con lo sviluppo del **ecocardiografia transesofagea (TEE)** si è raggiunta una sensibilità nel rilevare vegetazioni vari dall'82 al 100 %, esame più disagiata ed invasivo per il paziente rispetto al TTE e perciò riservato a casi di forte sospetto clinico di EI risultati negativi al TTE. Nonostante la sensibilità di tale strumento, l'eventuale negatività non esclude la diagnosi o necessità di terapia per EI in casi di sospetto clinico importante. Fondamentale è anche il ruolo di TTE e TEE nel guidare la decisione sull'eventuale necessità di ricorrere ad intervento CCH, necessario nel 26% dei casi ³² e nel monitoraggio delle vegetazioni e di eventuali complicanze durante la terapia e nei successivi follow-up. Il maggiore limite di queste tecniche è l'essere estremamente operatore-dipendente.

L'elettrocardiogramma deve essere effettuato all'inizio e durante la terapia. Tale esame rilevando eventuali anomalie di conduzione, può indicare l'estensione

dell'infezione al tessuto miocardico dovuta a miocardite focale o ad ascesso localizzato nelle vicinanze del tessuto di conduzione o rivelare infarti silenti dovuti a fenomeni embolici coronarici a partenza dalla vegetazione .

L'rx del torace è impiegato nel monitoraggio del paziente, in quanto permette di rilevare eventuale cardiomegalia (Figura 2), nonché precocemente segni di CHF, una delle complicanze più frequenti. Possibile è anche il rilievo di eventuali piccole chiazze irregolari a livello polmonare, le quali, soprattutto in pazienti IVDA, depongono per la diagnosi di emboli settici a partenza dal cuore dx. Possono inoltre essere identificate calcificazioni a livello valvolare che aiutano la localizzazione delle aree colpite e allargamenti a livello aortico, visibili con questo esame routinario, causati da aneurismi micotici.

Con l'ausilio della **fluoroscopia** si è in grado di dimostrare un'eventuale anomalia nella motilità di valvole protesiche, evidenziando la presenza di vegetazioni o deiscenze.

La tomografia computerizzata e la risonanza magnetica sono fondamentali nell'identificazione delle cause di eventuali lesioni neurologiche, come infarti, emorragie, ascessi cerebrali, emboli o aneurismi micotici, quest'ultimi ricercati anche mediante tecniche angiografiche.

Cateterismo cardiaco con cineangiografia non è in genere utilizzato per quei pazienti che ben rispondono alla terapia medica e non mostrano segni di HF, mentre può fornire informazioni aggiuntive rispetto all'ecocardiografia quando sia preso in considerazione il ricorso alla chirurgia, in particolar modo la valutazione della pervietà coronarica nei pazienti più anziani, per la scelta se eseguire anche un intervento di bypass coronarico contestualmente alla sostituzione valvolare. Sono inoltre meglio definite altre anomalie anatomiche come lesioni valvolari, ipertrofia settale asimmetrica ed altri difetti congeniti, la misurazione di flussi, pressioni intracardiache e la stima della gravità di rigurgiti valvolari permettono in aggiunta un'ottimale programmazione CCH, indicando l'effettiva necessità di sostituzione valvolare e le tempistiche di intervento

Esami scintigrafici possono rilevare difetti dovuti ad infarti splenici, e confermare così diagnosi di embolia, in particolare epato-spleno-scintigrafia mediante colloide ^{99m}Tc fornisce immagini su epato- e splenomegalia, dipendenti dalla comparsa di HF. Difetti nella captazione intrasplenica possono indicare la presenza di ascessi, infarti o cisti.

La ipo- o ipercaptazione di colloide a livello splenico varia a seconda del grado di iperplasia del tessuto linfoide, distinguendo in tal modo splenomegalia che si verifica in caso di EI rispetto a casi di solo HF in assenza di EI, simile a quadri che si rinvennero in caso di cirrosi o ipertensione epatica o portale⁶⁵. Non vi è attualmente alcuna tecnica scintigrafica che presenti sufficienti sensibilità e specificità, nell'evidenziare la presenza di vegetazioni, tali da giustificare l'impiego nella pratica clinica. In casi selezionati può essere utilizzata la scintigrafia con iniezione di Indio 111 per leucociti che sono in grado di evidenziare la presenza di aneurismi micotici e foci infettivi extracardiaci.

Possono essere impiegati esami strumentali e bioumorali specifici per i singoli casi che mirano a meglio accertare la presenza di possibili foci infettivi implicati nella genesi della EI stessa o incompatibili con un eventuale intervento CCH.

8. Condizioni cardiache predisponenti

Sostanzialmente ogni patologia strutturale cardiaca può predisporre all'insorgenza di EI, quando il difetto causa un flusso sanguigno turbolento ²¹.

Condizioni cardiache predisponenti si riscontrano nel 30-90% dei casi di EI ^{27, 66}, mentre le cardiopatie congenite sono presenti nel 73% di questi casi ³².

L'anziano over 80 anni presenta un rischio di sviluppare EI per anno è 5 volte maggiore, verosimilmente a causa della presenza di degenerazione calcifica valvolare.

Pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici, soprattutto sottoposti a interventi di sostituzione valvolare.

Lo *Staphylococcus Epidermidis* è patogeno comune nelle PVE precoci e tardive, questo contaminerebbe il sangue circolante durante la circolazione extracorporea, sempre lo *Staphylococcus Epidermidis* o altri microrganismi possono essere presenti in sala operatoria e quindi dar luogo all'infezione già durante l'intervento. Il picco di incidenza di PVE si verifica tra la terza e la nona settimana postoperatoria. Il numero complessivo di PVE è aumentato nel tempo per la maggior diffusione di tali pratiche chirurgiche, mentre il rischio di contrarre PVE per paziente per anno è diminuito. I dati in letteratura suggeriscono che nel primo mese dopo la sostituzione, le valvole protesiche meccaniche sono a più alto rischio di EI rispetto a quelle biologiche, mentre dopo il primo anno il rischio appare addirittura invertirsi ⁶⁷. Nelle protesi meccaniche l'infezione interessa specialmente l'anello valvolare e le strutture perivalvolari, mentre nei portatori di protesi biologica si osservano più frequentemente vegetazioni endocarditiche con distruzione dei lembi valvolari, ciò non avviene nelle meccaniche poiché il metallo e il carbonio pirrolitico non consentono l'adesione dei microrganismi.

Importante fattore di rischio di sviluppare EI su protesi è il verificarsi di un primo episodio di EI su valvola nativa che richieda la sostituzione della valvola infetta ⁶⁸.

Da considerare sono anche le EI associate a dispositivi quali **pacemakers o defibrillatore impiantabile (ICD)**, circa 1,9 casi per 1000 dispositivi per anno, con una maggioranza associata a ICD. L'infezione si estende verosimilmente dagli elettrodi all'apparato valvolare, ed è dovuta in genere a contaminazione da parte della flora in loco al momento dell'impianto, reimpianto o in seguito ad ogni altro tipo di manipolazione ⁶⁹.

Sono raramente implicati nello sviluppo di EI i difetti cardiaci che coinvolgono superfici estese, come ampi difetti del setto interventricolare, aree caratterizzate da flusso ridotto, come difetto del setto interatriale di tipo ostium secundum o stati di attenuazione del flusso turbolento, quali casi di CHF cronico con FA ²¹.

Il prolasso della valvola mitrale (PVM), spesso associato a soffio sistolico, è una condizione molto diffusa nella popolazione generale, 2-4% di persone sane, in particolare si riscontra nel 20% delle giovani donne. Nel PVM associato a degenerazione mixomatosa, i lembi valvolari appaiono ispessiti per il deposito di proteoglicani dallo spessore variabile che può aumentare con l'età ⁵⁷. La degenerazione di tipo mixomatoso consiste nella degenerazione della matrice extracellulare connettivale causata da alterazione della metalloproteinasi cisteinica e della tenomodulina, la degenerazione mixomatosa è la causa più frequente di prolasso della valvola mitrale (MVP) negli USA, appare avere eziologia genetica che coinvolge più cromosomi, autosomica dominante a penetranza incompleta ⁷⁰. L'aumento del rischio di EI è confinato ai casi di MVP accompagnati da murmure da rigurgito valvolare con 52 casi di EI per 100.000 persone all'anno. In presenza

di MVP senza rigurgito l'incidenza è di 4,6 casi per 100.000 persone/anno, sovrapponibile all'incidenza della patologia tra la popolazione generale. Il rischio di sviluppare un'EI per i pazienti con MVP accompagnato da rigurgito è invece 5-10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale; rispetto a valvulopatie reumatiche il rischio è da considerarsi minore 100 volte.

Valvola floppy, valvola che presenta ispessimento dei lembi e che esita in insufficienza valvolare severa, sono più frequentemente interessata da tale affezione le valvole aortica e mitralica.

Valvola aortica bicuspidе congenita (VAB), è la più comune cardiopatia congenita in assoluto, la cui storia naturale è caratterizzata dall'incidenza di rilevanti complicanze valvolari (stenosi, insufficienza, ed appunto endocardite) e vascolari, riguardanti l'aorta toracica (dilatazione, aneurisma, dissezione) e, più raramente, vasi intracranici ed epiaortici. La VAB congenita è ereditabile con modalità di trasmissione autosomica dominante e a penetranza variabile ⁷¹. Un tempo veniva erroneamente attribuita a valvulopatia reumatica, è riconosciuta oggi giorno come importante condizione cardiaca preesistente nel paziente anziano; tra gli over 60 il 20% delle EI si sviluppano infatti su questa anomalia.

Fattori predisponenti in età pediatrica causano un'incidenza di EI tra i piccoli pazienti ospedalizzati di un caso su 4500 o 1 caso su 1280. Tra i neonati l'EI colpisce tipicamente la valvola tricuspide di cuori strutturalmente normali come conseguenza di cateteri infetti a livello del cuore dx o di interventi cardiocirurgici. Tra le condizioni cardiache predisponenti si annoverano con maggior frequenza anomalie congenite coinvolgenti soprattutto la valvola aortica, difetti del setto interventricolare e Tetralogia di Fallot o altre anomalie complesse associate a cianosi tra il 75 e il 90% dei casi. I bambini con EI su difetti cardiaci

congeniti, nel 50% dei casi sviluppano l'infezione dopo intervento cardiocirurgico. E' importante segnalare come le manifestazioni cliniche di EI tra i neonati differisca ampiamente dagli adulti, con un quadro clinico predominato dalla batteriemia e la mancanza dei classici segni di EI mentre le caratteristiche rilevabili mediante esame ecocardiografico sono sovrapponibili agli adulti. Non si evidenziano condizioni cardiache predisponenti nel 35% dei casi³².

9. Comorbidità sistemiche

Accanto alle predisposizioni anatomiche cardiache, per lo sviluppo di EI sono considerati influenti anche altre condizioni sistemiche che possono favorire l'esordio e la progressione della patologia.

Chi fa uso di sostanza stupefacenti endovenose (IVDA) presenta un rischio di sviluppare EI tra il 2 e 5% per anno.

In questo gruppo di pazienti sono coinvolte nel 75-93% dei casi valvole native normali. Viene coinvolta con maggior frequenza la valvola tricuspidale, a seguire mitrale, aortica e polmonare nel 3% dei casi. Sebbene il patogeno più frequente sia lo *Staphylococcus Aureus*, in più del 50% dei casi, non è raro rilevare patogeni inusuali, a causa dell'esposizione a materiali contaminati, come ad esempio *Corynebacterium Striatum*, *Lactobacillus*, *Bacillus Cereus*, *Pseudomonas Aeruginosa*.

Infezione da **HIV** è presente tra il 27 e il 73 % dei IVDA. Tale affezione modifica significativamente la manifestazione clinica e la mortalità tranne quando la conta dei linfociti CD4+ diminuisca a valori inferiori di $200/\text{mm}^3$ ⁶.

Siti di accesso vascolare come cateteri per iperalimentazione, shunts cerebro-spinali, cateteri intravenosi o arteriosi, sono considerati sede primaria di infezione nel 75% dei casi di EI nosocomiale.

Pazienti emodializzati sviluppano EI con una incidenza del 2-6% dei casi nel lungo termine, in quanto la creazione di shunts artero-venosi costituisce un portale d'entrata per batteriemie.

Diverticolite e altre patologie del tratto intestinale sono associate ad aumento del rischio di EI da organismi residenti. Il 50% dei pazienti che sviluppano

batteriemie e/o EI da *Streptococcus Bovis* presentano lesioni gastro-intestinali, in particolare polipi o neoplasie del colon ¹⁸.

I diabetici sono pazienti che presentano aumentato rischio infettivo. Essi sono maggiormente esposti al rischio di sviluppare infezioni da *Staphylococcus Aureus*, contraddistinte da decorso severo, ⁷² e da funghi dimorfici ⁷³.

Pazienti affetti da neoplasie maligne ematologiche sviluppano, nell' 80% dei casi, infezioni nel corso della patologia e del relativo trattamento ⁷⁴. La terapia precoce antibiotica empirica ha ridotto la mortalità tra i pazienti leucemici di circa il 50% dal 1965 ad oggi ⁷⁵. La maggior parte dei pazienti oncologici, in particolar modo quelli affetti da neoplasie ematologiche, presentano fattori predisponenti molteplici che ne aumentano il rischio di contrarre infezioni.

I pazienti affetti da tali patologie presentano un rischio aumentato di EI, in particolare a carico del cuore dx, spesso conseguenza dei cateteri venosi necessari per le terapie prolungate.

10. Patologia orale

Il cavo orale è colonizzato da un numero molto elevato di micorganismi di differenti specie.

I cocci orali in particolare, formano un biofilm sulle superfici orali e in particolare dentali che, se non viene rimosso meccanicamente grazie allo spazzolamento dei denti (attività igieniche orali domiciliari) provoca distruzione dei tessuti mineralizzati del dente (carie) o del processo alveolare (parodontopatia).

È lo stesso biofilm che a livello delle valvole cardiache consente l'adesione dei batteri alle superfici endocardiche nell'EI.

Per malattia metafocale si intende una patologia apparentemente autonoma, in realtà secondaria a un focolaio infettivo cronico a distanza, spesso ignorato e/o di difficile localizzazione, che la causa e la sostiene attraverso diversi meccanismi eziopatogenetici.

L'EI può essere una malattia metafocale secondaria ad una patologia infettiva del cavo orale che causa batteriemia.

Le patologie infettive del cavo orale possono essere causa di batteriemie e causare patologie meta focali sono la malattia parodontale e la parodontite apicale.

La parodontite (altrimenti detta periodontite e parodontopatia) è un'infezione cronica dei tessuti di supporto del dente, cioè del processo alveolare e del legamento parodontale che porta alla distruzione dei tessuti e determina, nel tempo, una perdita d'attacco dei denti rispetto all'alveolo, con conseguente formazione di tasche parodontali, dovute allo scollamento progressivo della gengiva e alla retrazione dell'osso alveolare con esito di mobilità dentale,

sanguinamento gengivale, ascessi e suppurazioni dal solco gengivale (piorrea), fino alla perdita dell'elemento.

Tale processo può essere rallentato o arrestato se viene diagnosticato e trattato nelle sue prime fasi, mentre con il progredire della malattia, misurata principalmente come progressione della perdita di attacco parodontale, la possibilità di recupero diventa più difficile e meno predicibile.

Per quanto riguarda la diagnosi, essa è clinica, e si avvale del sondaggio del solco gengivale con sonda graduata smussa, al fine di rilevare la tasca parodontale, la placca o la sua calcificazione (tartaro), e presenza di sanguinamento al sondaggio, fattore prognostico negativo in quanto delinea l'infiammazione dei tessuti e quindi il carattere progressivo della lesione.

Da un punto di vista radiografico si evidenzia una perdita del tessuto osseo alveolare che corrisponde alla tasca parodontale.

La parodontite apicale (detta anche periodontite apicale, parodontite periapicale, lesione periapicale o lesione di origine endodontica) è quel complesso di patologie infiammatorie dei tessuti che circondano l'apice del dente (osso del processo alveolare e legamento parodontale) che sono conseguenza di patologie acute o croniche dei tessuti interni al dente stesso.

La parodontite apicale è causata dalla necrosi o dai prodotti della necrosi dell'endodonto (polpa dentale) che può avere un decorso acuto (ascesso) oppure cronico (granuloma apicale).

La causa della parodontite apicale è quindi il processo di necrosi dei tessuti molli contenuti nella camera pulpare del dente, che costituiscono la polpa dentale, sostanzialmente tessuto connettivo, odontoblasti, tessuto nervoso e vascolare.

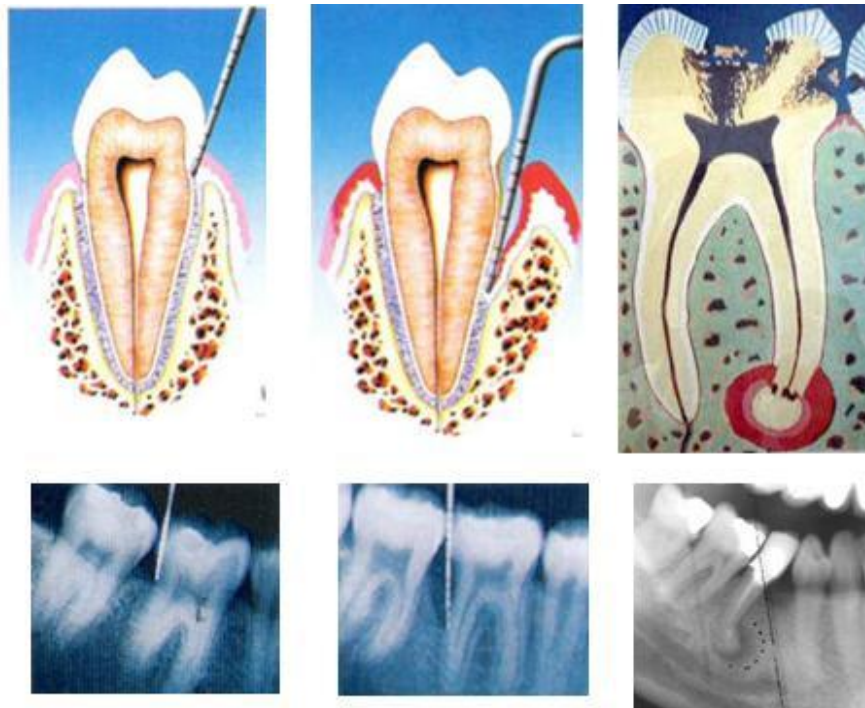
La necrosi pulpare può a sua volta essere causata dalla carie dentaria che erode le strutture mineralizzate del dente (smalto e dentina) fino a coinvolgere e contaminare la polpa stessa.

Più raramente questo può avvenire come esito di un trauma fisico o chimico.

Il trattamento di scelta è la cura endodontica dell'elemento dentario coinvolto (chiamata anche in modo meno appropriato cura canalare o devitalizzazione) con la eliminazione meccanica del contenuto necrotico dell'endodonto, la sua disinfezione con agenti chimici e l'otturazione canalare tridimensionale (attualmente questo viene fatto con guttaperca).

Altri trattamenti possibili sono l'apicectomia, cioè la rimozione chirurgica, mediante lembo mucoperiosteo d'accesso ed eventuale osteotomia, del granuloma o l'estrazione del dente.

Nel disegno che segue si possono vedere le condizioni fisiologiche di endodonto e parodonto (sulla sinistra), l'evoluzione patologica verso la parodontite (centro) e parodontite apicale (destra), nonché il pattern radiografico di ciascuna. (Fonte delle immagini, la rete).



I quadri clinici illustrati possono presentarsi anche combinati in forme endoparodontali.

La malattia parodontale costituisce un globale problema di sanità pubblica che interessa gran parte della popolazione adulta dopo i 35-40 anni. L'associazione tra patologia orale, in particolare parodontopatie, e patologie cardiovascolari è sostenuta in numerosi studi, basti pensare che alcuni autori propongono l'ortopantomografia quale mezzo di screening per valutare il rischio di cardiovasculopatia aterosclerotica, riscontrando addirittura una associazione direttamente proporzionale tra severità della parodontopatia e spessore dell'intima carotidea ⁷⁶. La causa risiede nello stato infiammatorio cronico presente nei soggetti affetti da parodontite, in grado inoltre di contribuire alla generazione di uno stato procoagulante, con elevato dosaggio antigenico del fattore di von Willebrand, indice di danno delle cellule endoteliali ⁷⁷.

Nei paesi industrializzati le forme più severe di parodontite interessano circa il 15% della popolazione. La percentuale di tali soggetti aumenta con l'età fino a raggiungere il suo picco nelle età comprese tra i 50 e i 60 aa. E' interessante notare inoltre che esiste una relazione significativa tra parodontopatia e altre comorbidità, quali il diabete, specialmente se non ben controllato.

Anche le lesioni periapicali di natura infettiva possono costituire una sorgente di microrganismi nel circolo sanguigno, al punto che la bonifica di tali affezioni è fortemente raccomandata in vista di interventi CCH o al fine di inserimento di pazienti in lista trapianti ⁷⁸.

Si tratta di una patologia estremamente diffusa nei paesi industrializzati: uno studio danese riporta un dato preoccupante, e cioè del 52,2% degli elementi dentali trattati endodonticamente presenta parodontite apicale; l'incidenza è

maggiore per i molari rispetto agli altri elementi. La prevalenza degli elementi trattati con parodontite apicale aumenta con l'avanzare dell'età^{79, 80}.

Gli *Streptococcus Viridans* fanno parte della normale flora di cavo orale, cute, tratto gastro-intestinale e respiratorio. Batteriemie transitorie sono frequenti in seguito a manipolazione dentaria e dei tessuti parodontali, la frequenza con la quale si verificano varia molto a seconda della procedura odontoiatrica o attività routinaria effettuata. Lavarsi i denti causa batteriemie nel 22,5-42% dei casi^{72, 81, 82}, si è calcolato che in seguito a tale procedura, individui affetti da parodontopatia generino batteriemie per un totale di circa 90 ore al mese⁷¹.

Un'estrazione dentaria standard comporta batteriemie nel 60,4% dei casi, ed è stato rilevato che tale batteriemia si esaurisce nel circolo sanguigno nell'arco di 15-30 minuti dopo la procedura odontoiatrica.

Nel caso di soggetti parodontopatici, la batteriemia associata a spazzolamento è stimata essere nell'arco di un anno maggiore di 1000 volte rispetto ad una singola estrazione nello stesso individuo⁸³.

Nel caso di soggetti affetti da parodontite, si ha l'immissione in circolo soprattutto di batteri, soprattutto *Actinomyces*, *Prevotella*, *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus*.

E' stata rilevata per altre procedure odontoiatriche un'incidenza con la quale si verificano batteriemie pari al 55% dopo estrazione di terzo molare; tra il 36 e l'88% dopo chirurgia parodontale, 70% in seguito a scaling, nel 20% dei trattamenti endodontici, nel 29% dei casi di posizionamento della diga di gomma. Per quanto riguarda altre attività routinarie oltre allo spazzolarsi i denti, è stimata un'incidenza del 7-51% in seguito alla semplice masticazione del cibo⁷².

La buona igiene orale è associata a diminuzione del rischio del verificarsi batteriemie e quindi a una diminuzione del rischio di sviluppare EI, senza contare che il mantenimento di un'igiene orale adeguata scongiura la necessità di estrazione dentaria ed il verificarsi di batteriemie derivanti da tale pratica.

Nel caso sia sospettata l'eziologia dell'EI a partenza da un microrganismo proprio della flora dell'orofaringe, è richiesta la valutazione odontoiatrica, in tale circostanza sono indicati esami diagnostici approfonditi come TC mandibolare e mascellare ed eventualmente TC dei seni paranasali, ad integrazione di ortopantomografie delle arcate dentarie o teleradiografie in proiezione LL o AP nel caso di pazienti allettati.

11. Agenti patogeni

Attualmente l'agente eziologico più frequentemente riscontrato è lo *Staphylococcus Aureus*, contrariamente a quanto si riscontrava fino agli anni '90, quando gli Streptococchi erano i ceppi prevalenti. Nella tabella di seguito riportata (Tabella 4), sono indicati gli organismi più frequentemente coinvolti nello sviluppo di EI. Di seguito sarà approfondita ognuna delle specie batteriche sottoelencate.

Tabella – 4 Prevalenza dei più frequenti organismi responsabili di EI.

PATOGENI RESPONSABILI	
STREPTOCOCCHI	11,1-40% ^{16, 32, 44, 67}
Viridanti	19,5-27% ^{30, 31, 32, 33, 44}
Viridanti orali	20% ^{16, 32}
Pneumococchi	4% ⁶⁸
STAFILOCOCCI	27-36,7% ^{16, 47}
Staph. Aureus	16-57% ^{9, 27, 30, 31, 32, 33, 37, 44, 67}
CNS	6,9-16% ^{30, 31, 32, 44, 67}
Staph. Epidermidis	9,7% ³³
ENTEROCOCCHI	3-27,8% ^{16, 31, 32, 33, 47}
BRUCELLAE	22,2% ¹⁶
HACEK	4% ³³
MICETI	1-13% ^{32, 47, 67}
Candida	5% ³³
INFEZIONI POLIMICROBICHE	2% ¹⁶

Streptococchi

Streptococcus Viridans sono spesso associati a SIE (51% dei casi) ²⁷, per le frequenti batteriemie e per la loro capacità di adesione all'endocardio, ma non per spiccata virulenza. Batteriemie costituite da tali organismi possono essere indotte da interventi su elementi dentari, mucose o semplicemente da normali attività

quotidiane come spazzolare i denti e masticare e da talune procedure che coinvolgono il tratto respiratorio superiore, broncoscopie con broncoscopio rigido, procedure chirurgiche che coinvolgono la mucosa respiratoria o l'esofago⁵⁷. Tra le specie del gruppo *Streptococcus Viridans* che con maggior frequenza portano a EI si annoverano: *Streptococcus Sanguis*, *Streptococcus Mitis*, *Streptococcus Oralis* e *Streptococcus Gordonii*, riscontrabili a livello del cavo orale. Questi batteri sono sensibili alla penicillina, in particolare se associata ad aminoglicoside (in particolare gentamicina), anche sono in aumento segnalazioni di resistenza (fino al 56% negli USA) alla penicillina G⁷². Il sottotipo *Abiotrophia* presenta invece sempre resistenza alle penicilline.

Occasionalmente si riscontrano casi di EI da Streptococchi del gruppo Milleri, caratterizzati da maggior grado di virulenza (*Streptococcus Anginosus*, *Streptococcus Intermedius* e *Streptococcus Constellatus*).

Streptococcus del gruppo B *Agalactiae*, che infetta in genere valvole native sia normali che anomale, portano con elevata incidenza ad emboli sistemici e complicanze muscoloscheletriche (artrite, discite, osteomielite).

Streptococchi del gruppo D non enterococchi, definiti secondo la classificazione di Jones del 1978 come "fecali", in particolare *Streptococcus Bovis*, costituiscono da sole un quinto di tutti i casi di EI streptococciche.

EI da Pneumococchi, fattispecie *Streptococcus Pneumoniae*, rare in era antibiotica, rappresentano l'1-3% delle NVE. Questa specie causa in genere AEI, colpisce soprattutto la valvola aortica in assenza di valvulopatie preesistenti, portandola rapidamente a distruzione massiva, formazioni ascessuali a livello miocardico e HF acuto e mortalità del 60%. Pazienti con anamnesi positiva per potus o polmoniti pneumococciche batteriemiche possono andare incontro a EI

pneumococcica e meningite. Spesso gli *Streptococcus Pneumoniae* sono resistenti a penicillina e ceftriaxone, in particolar modo nei bambini. Restano sensibili alla vancomicina, che costituiscono la terapia in caso di sospetta EI pneumococcica.

Enterococchi

Enterococchi, con maggior frequenza *Enterococcus Faecalis* ed *Enterococcus Faecium*, causano circa il 10% dei casi di EI streptococciche. In passato EI causate da tali batteri si riscontravano in “giovani donne e uomini anziani” per l’associazione con infezioni coinvolgenti tratto genitale o urinario; nelle prime al momento del parto, nei secondi in seguito a patologie prostatiche. Al giorno d’oggi sono frequenti anche in IVDA, in pazienti con EI nosocomiali e in pazienti con insufficienza renale cronica, a seguito di infezioni di tratti urinari, ferite e cateteri venosi. Meno del 2% di questi pazienti sviluppano EI, diversamente, pazienti con batteriemie da enterococco di tipo community-acquired senza un focus infettivo primario, presentano EI in un terzo dei casi. Infettano sia valvole anomale che normali, causando AEI o SIE. Sono spesso resistenti a cefalosporine, a penicilline anche associate agli inibitori suicidi della β lattamasi e agli amminoglicosidi. Ma sono stati isolati Enterococchi responsabili di EI nosocomiali resistenti anche alla vancomicina. Tra le specie che presentano più frequentemente antibiotico-resistenze vi è l’*Enterococcus Faecium*.

Stafilococchi

Stafilococchi Coagulase positivi, in particolare lo *Staphylococcus Aureus*, sono attualmente la causa più frequente di EI, in particolare a decorso acuto. E’ il patogeno più frequente tra gli IVDA e spesso causa PVE. Nello studio condotto da

Saydain et al.⁸⁶ su pazienti IVDA, si è individuato lo *Staphylococcus Aureus* come agente eziologico di EI nel 94% dei casi (52% MRSA). Si riscontra EI da *Staphylococcus Aureus* in compresenza con diabete mellito, terapia corticosteroidica, cirrosi epatica, neoplasie maligne e insufficienza renale cronica. Nei casi di EI nosocomiali, la più comune via d'entrata sono dispositivi intravascolari infetti.

E' un batterio molto invasivo, pazienti con AEI sviluppano spesso infezioni focali metastatiche su cute, tessuti molli, ossa, articolazioni, occhi e nel 30-50% dei casi complicanze a livello del SNC, pleiocitosi nel liquido cefalorachidiano e piopneumotorace con grave insufficienza respiratoria.

Solo un numero esiguo di batteriemie da *Staphylococcus Aureus* causano EI (6-15%) e i fattori che ne aumentano la probabilità sono: batteriemie community-acquired, e assenza di un focus infettivo primario. Si calcola che lo *Staphylococcus Aureus* causi il 20 % di tutte le batteriemie, sia nosocomiali che comunitarie.

Fra gli *Staphylococcus Coagulase negativi* i principali sono: *Staphylococcus Epidermidis* e *Staphylococcus Lungduniensis*, il primo è più frequentemente causa di PVE di tipo SIE (in genere nei primi dodici mesi dopo CCH) è responsabile di complicanze gravi: embolie sistemiche, CHF, ascessi miocardici e distruzione valvolare con una mortalità superiore al 36%. Lo *Staph. Lungduniensis*, particolarmente virulento, causa soprattutto NVE con esito spesso fatale.

Fenomeno preoccupante è l'aumento continuo di ceppi resistenti: già nel 1943 comparirono alcuni ceppi di *Staphylococcus Aureus* con resistenza alla penicillina, mediata da plasmidi, che consente al patogeno la produzione di β -

lattamasi⁸⁷. L'enzima penicillinasi è prodotto da circa il 95 % degli Stafilococchi, i quali una volta isolati devono essere tutti considerati penicillino-resistenti fino all'eventuale dimostrazione del contrario²². La meticillina fu introdotta nel 1959 e già nel 1961 si notarono i primi meticillin resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA). Dalla fine degli anni 70' all'inizio degli anni 80' si manifestarono gravi e sempre più diffuse epidemie di MRSA sia nosocomiali che comunitarie, l'emergenza del problema fu allora riconosciuta a livello internazionale⁷¹. L'emergenza e la disseminazione di MRSA rappresentano un esempio di "evoluzione accelerata", grazie alla quale questi batteri si sono rapidamente evoluti e propagati a livello planetario grazie alla pressione selettiva di grandi quantità di agenti antimicrobici⁸⁹. Lo studio SENTRI, condotto tra il 1997 e 1999 in tutta Europa ha stimato che la prevalenza di MRSA aumenta da Nord a Sud, raggiungendo in Italia il 50,5% dei casi di meticillino-resistenza tra gli *Staphylococcus Aureus*⁵⁴. Lo studio condotto dall'Istituto Superiore di Sanità, progetto AR-ISS⁹⁰, ha rilevato dati leggermente più confortanti: tra il 2001 e il 2002, infatti il 42,8 % (540 ceppi stafilococchi) era MRSA.

EI da *Staphylococcus Aureus* meticillino-sensibili, in particolare quando coinvolgono valvola tricuspidale o polmonare (evento pressoché esclusivo degli IVDU), possono essere trattati con successo con sole due settimane di terapia che combini una penicillina penicillinasi-resistente e gentamicina. Per pazienti affetti da PVE causata da questo batterio è appropriato l'uso di rifampicina, in quanto particolarmente efficace nel sopprimere Stafilococchi aderenti a materiale protesico.

La resistenza acquisita ad antibiotici "ultima risorsa" come i glicopeptidi (vancomicina, teicoplanina), ha suscitato grande allarme per le future opzioni

terapeutiche (gli stafilococchi coagulasi negativi sono i primi batteri nei quali è stata riconosciuta la resistenza ai glicopeptidi).

È consigliato di evitare in ogni caso la monoterapia: gli Stafilococchi hanno dimostrato sviluppare in breve tempo resistenza sia ad aminoglicosidi (gentamicina, netilmicina e tobramicina i più reattivi), macrolidi, lincosamidi, streptogramine, fluorochinoloni, tetracicline (alle quali sono resistenti nel 15,8 % dei casi in Europa) o rifampicina, che è tra gli agenti antimicrobici in assoluto più potenti contro queste specie. Considerazioni sul controllo delle infezioni da *Staphylococcus aureus* resistenti alla vancomicina sono state fatte da Wenzel e Edmond, sulle strategie di controllo e soprattutto le precauzioni da contatto (lavaggio delle mani, uso dei guanti, isolamento).

È inoltre importante ridurre la pressione selettiva della vancomicina che deve essere somministrata solo in situazioni appropriate, utilizzare tecniche diagnostiche appropriate per minimizzare il ricorso a terapie empiriche prolungate, posizionare i cateteri venosi per il tempo strettamente necessario, e rimuovere precocemente i materiali protesici infettati da *Staphylococcus aureus*⁹¹. Le attuali linee guida HICPAC (*Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee*) raccomandano di prendere le stesse precauzioni per qualsiasi tipo di stafilococco coagulasi-negativo⁹². Chiaramente gli stessi concetti possono essere applicati nei confronti di molte altre specie microbiche.

Batteri Gram negativi

Sono batteri Gram negativi del gruppo *HACEK*, acronimo che comprende:

Haemophilus species, *Aggregantibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*.

Questi batteri sono responsabili del 3% dei casi di EI, con predominanza delle specie *Haemophilus*, le quali (*Haemophilus parainfluenzae*, *aprophilus*, *paraphrophilus* ed *influenzae* in ordine decrescente di frequenza), causano da sole lo 0,5-1% di EI. Fanno parte della normale flora batterica residente nell'orofaringe e vie aeree superiori, causano NVE subacute su valvole anomale e PVE un anno o più dopo CCH. Clinicamente i pazienti presentano: febbre, nuovo soffio o modificazione di soffio preesistente, splenomegalia e fenomeni embolici. Questi batteri causano vegetazioni valvolari molto estese che esitano frequentemente in embolie sistemiche. Sono caratterizzati da una crescita molto lenta in coltura. La prognosi di tali EI è molto favorevole, con percentuali di sopravvivenza, dopo terapia medica ed eventualmente chirurgica, fino all'87%.

Si distinguono poi tra i batteri Gram negativi:

Pseudomonas Aeruginosa: il più comune bacillo Gram negativo che causa EI, caratterizzato da elevata capacità di aderenza al tessuto valvolare e a trombi fibrino-piastrinici. Colpisce sia valvole del cuore dx che sn causando spesso marcata distruzione valvolare e HF.

Endobacteriaceae (*Escherichia coli* e *Klebsiella*), danno luogo frequentemente a batteriemie, ma sono responsabili di EI solo sporadicamente, probabilmente per la loro scarsa capacità adesiva e la suscettibilità di alcuni tipi alla batteriolisi indotta dal complemento. Nonostante questi fattori, vi sono popolazioni particolarmente a

rischio di sviluppare questo tipo di EI: pazienti con valvole protesiche e IVDA (nei quali provocano il 5% di tutte le EI).

Alcuni bacilli G-, come lo *Stenotrophomonas (Xanthomonas) multophila*, multi resistenti, stanno divenendo più comuni. Causano tipicamente EI nosocomiali su valvole protesiche, IVD o cateteri vascolari a permanenza.

Gonococchi: la *Neisserie Gonorrhoeae* era uno dei patogeni principali in era pre-antibiotica, al giorno d'oggi di raro riscontro tra i responsabili di EI; causa AEI che coinvolgono soprattutto il cuore destro infatti, similmente agli Pneumococchi infettano valvole aortiche di pazienti giovani provocando distruzione valvolare con formazioni ascessuali con frequente necessità di sostituzione valvolare. Producono penicillinasi ed è comune pertanto la loro resistenza intrinseca alla penicillina. Sono sensibili al ceftriaxone.

Funghi dimorfici

NVE fungine in pazienti non IVDA sono estremamente rare.

Sono sostanzialmente due i funghi dimorfici responsabili: *Candida*, nei suoi sottotipi *Albicans* e *Parapsilosis*, che colpisce IVDA o pazienti alimentati per via parenterale dando NVE e *Aspergillus Fumigatus* che da invece con maggior frequenza PVE.

Agenti infettivi che causano EI occasionalmente

Corynebacterium species (difteroidi), portano allo sviluppo di PVE entro il primo anno dalla sostituzione, o NVE su valvole anomale. Spesso contaminano colture caratterizzate da lenta crescita.

Listeria monocytogens: Gram+, responsabile di casi sporadici di PVE o NVE su valvole alterate.

Altri bacilli Gram-, inusuali, sono: *Salmonella*, *Acinetobacter* e *Bartonella*. Quest'ultima nelle varianti quintana (propria dei pazienti clochards), *Elizabethae* ed *Henselae* (trasmessa in genere dai gatti), possono essere isolate da emocolture con incubazione prolungata per almeno due settimane, seguita da subcoltura in fresh-chocolate-agar o agar con sangue di pecora con incubazione di tre settimane con livelli crescenti di CO₂. La mancanza di tali particolari accorgimenti, non consentiva colture diagnostiche.

Tropheryma whippelii, l'agente della cosiddetta "malattia di Whipple", causa una forma di EI afebrile associata ad artralgia.

Rickettsia C. burnetii colpisce gli umani per inalazione di materiali animali essiccati o per contatto con animali partorienti infetti. Dopo l'esordio acuto (febbre Q), pazienti che presentano alterazioni valvolari a livello mitralico o

aortico con infezione persistente, sviluppano SIE che porta in genere a severa disfunzione valvolare e HF. E' possibile dimostrare la presenza del patogeno mediante esame immuno-istologico o Gimenez del campione di tessuto valvolare.

Endocardite virale o infezione virale disseminata?

Endocarditi causate da agenti virali sono state descritte in modelli animali, quali topi e scimmie. E' noto il tropismo per il tessuto cardiaco di enterovirus, in particolare del Cocksakievirus: sono stati infatti riportati nell'uomo casi di pericardite o miocardite virali, ma non di endocardite.

Un unico caso di endocardite da Cocksakievirus viene descritto nel 2011 da Blumental, in un piccolo paziente con sindrome di Down, sottoposto a riparazione chirurgica di un importante difetto congenito a carico del setto atrioventricolare⁹³.

Un caso di infezione disseminata da citomegalovirus in pz HIV+, è stato riportato nel Dipartimento di Anestesia e Rianimazione della Università di Trieste⁹⁴.

12. Colture negative

Emocolture negative in presenza di EI in fase attiva si riscontravano raramente in era pre-antibiotica, e circoscritti a SIE di lunga durata. Al giorno d'oggi la loro frequenza è aumentata e sono descritti tra il 4 e il 33%^{35, 97} di esami emocolturali negativi. Questo è frequentemente dovuto al trattamento antibiotico, in grado di sopprimere la batteriemia, ma non di sterilizzare la vegetazione; in genere dopo sospensione di tale terapia i microorganismi ricompaiono in circolo.

In caso di persistenza di esami colturali negativi, anche in assenza di antibiotico-terapia, occorre considerare le seguenti possibilità:

- Il microrganismo coinvolto è caratterizzato da crescita molto lenta, per es. batteri del gruppo HACEK o micobatteri.
- Il patogeno richiede particolari procedure colturali e mezzi supplementari per l'isolamento, es. *Bartonella*, *Mycoplasma*, *Clamidia* o *Legionella*.
- L'EI è causata da funghi: questi patogeni sono raramente isolati dal circolo sanguigno (in media un solo caso di emocoltura positiva su cinque), sono riconosciuti in genere dall'analisi istologica di emboli settici, o nel caso specifico dell'*Aspergillus* nel contesto di un aspergilloma.
- Occorre considerare anche l'eventuale presenza di organismo non coltivabile, che può eventualmente essere riscontrato mediante PCR da tessuto cardiaco ottenuto in seguito ad intervento CCH.
- Infine occorre considerare la presenza di Endocardite di tipo non infettivo, quali E marantica, E fibroplastica parietale di Löeffler, E di Libman Sacks o altre diagnosi alternative che possono simulare EI, come febbre reumatica, tubercolosi, brucellosi.

In assenza di una precedente terapia antibiotica parziale, difficilmente EI da *Staphylococcus Aureus*, Stafilococchi Coagulase negativi o *Enterococchi* risulterebbero negativi all'esame colturale.

13. Terapia antibiotica

Sono in genere scelti antibiotici dall'attività battericida, in quanto i meccanismi di difesa dell'ospite sono inadeguati a risolvere le vegetazioni; pochi fagociti sono in genere presenti e difficilmente riescono a raggiungere gli aggregati microbici, protetti da reticoli di fibrina. Agenti batteriostatici sono scarsamente efficaci, trovandosi i patogeni invischiati nella vegetazione in uno stato di inattività metabolica. Per le più comuni forme di EI batterica, causata da batteri Gram+, sono ormai stati collaudati regimi terapeutici efficaci, risultato di diffuse pratiche cliniche, riportati in Tabella 5. Oggigiorno tuttavia l'insorgenza, con sempre maggior frequenza, di specie resistenti tende a minare questi capisaldi nella terapia medica delle EI. La resistenza alla penicillina sta aumentando tra gli *Streptococchi* del gruppo *Viridans*, la maggior parte dei quali era in precedenza sensibile a tale antibiotico, consigliando ora l'uso di combinazioni di β lattamici e amminoglicosidi o vancomicina più amminoglicosidi per trattare le specie resistenti. Combinazioni sinergiche di β lattamici e amminoglicosidi sono state utilizzate con successo per diversi anni nella terapia di EI da *Enterococcus Faecium*, ma la crescente resistenza di tale batterio, in particolar modo alla vancomicina, oltre alla già intrinseca resistenza a β lattamici ed imipenem ne pregiudica la scelta. Attualmente non sono ancora stati individuati con certezza regimi terapeutici efficaci.

Data la variabilità delle specie patogene e dei vari gradi di sensibilità o resistenza di queste verso i diversi antibiotici, diventa indispensabile testare l'efficacia di quest'ultimi da soli o in differenti combinazioni in vitro al fine di individuare di volta in volta la scelta terapeutica più opportuna; particolarmente indicato questo

atteggiamento verso quegli organismi che con minor frequenza causano EI, per i quali non vi sono in letteratura regimi terapeutici consolidati consigliati.

Quando l'agente eziologico non è identificato occorre intraprendere una terapia antibiotica di tipo empirico, differenziata per casi di AIE o SIE. Per AIE è richiesto un trattamento ad ampio spettro; con nafcillina, ampicillina e gentamicina ad esempio, efficace sia contro *Staphylococcus Aureus*, che diverse specie di *Streptococchi*, che bacilli Gram -. Per SIE sono impiegati perlopiù antibiotici contro *Streptococchi* (*Enterococcus Faecalis* incluso) come ampicillina e gentamicina ad esempio. Il trattamento deve poi essere aggiustato se identificato l'agente responsabile e la sua sensibilità farmacologica.

In media la terapia dura dalle 4 alle 6 settimane, nel caso di giovani pazienti IVDU, con EI da *Staphylococcus Aureus* che ben rispondono alla terapia medica e non sviluppano complicanze, è indicata una durata di sole due settimane; periodi eccessivi sono svantaggiosi sia economicamente sia per l'esposizione non necessaria del paziente all'insorgenza di eventuali reazioni avverse o tossiche. Per EI data da patogeni poco frequenti, è consigliabile prolungare il trattamento tanto più a lungo quanto meno vi sono dati pubblicati in letteratura in merito a tali regimi terapeutici, onde mantenere un certo margine di sicurezza.

Attualmente studi scientifici focalizzano l'attenzione sulla caratterizzazione di sostanze antimicrobiche endogene (histatins, lipocalins, chromogranin, defensins), che potrebbero essere usati in futuro contro infezioni del cavo orale al posto degli antimicrobici odiernamente impiegati, con il vantaggio di non turbare la microflora orale ²³.

Tabella 5 - Terapia antibiotica dell'EI, a seconda dei principali agenti eziologici ⁹⁸.

Microrganismo	Regime terapeutico consigliato	Note
<p>Stafilococchi MSSA</p> <p>Stafilococchi MRSA</p>	<p>Valvola artica o mitralica native:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxa (2g ev q4h per 4-6 settimane + (opzionale) Genta (1mg/kg im o ev q8h per 3-5 giorni) • Cefazo (2g ev q8h per 4-6 settimane) + (opzionale) Genta (1mg/kg im o ev q8h per 3-5 giorni) • Vanco (15mg/kg ev q12h per 4-6 settimane) <p>Valvola tricuspidale nativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxa (2g ev q4h)+ Genta (1mg/kg ev q8h) per 2 settimane <p>In pz allergici alla Pen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vanco (15mg/kg ev q12h) + Genta (1mg/kg ev q8h) per 2 settimane • Dapto (6mg/kg ev q24h) da evitare se concomitante EI cuore sn <p>Valvole protesiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxa (2g ev q4h) + Rifam (300mg po q8h) per 6 settimane + Genta (1mg/kg ev q8h) per 14 gg <p>Valvola aortica o mitrale native:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vanco (30-60mg /die in 2-3 somministrazioni) • Dapto (8-10mg/kg ev q24h) <p>Valvola tricuspidale nativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vanco (30-60mg /die in 2-3 somministrazioni) • Dapto (8-10mg/kg ev q24h) • Quinopristin + Dalfopristin o Linezolid (Esperienza limitata) <p>Valvole protesiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vanco (1g ev q4h) + Rifam (300mg po q8h) per 6 settimane + Genta (1mg/kg ev q8h) per 14gg 	<p>Per S. Epidermidis dosaggio Vanco (15mg/kg ev q12h)</p>
<p>Str. Viridanti, Str.Bovis, Str.Gallolyticus Con Pen G MIC≤0,1 mg/ml</p> <p>Str. Viridanti, Str.Bovis, varianti nutrizionali Str. (es Abiotrophia) con Pen G MIC >0,1<0,5mg/ml</p> <p>Str. Viridanti, S.Bovis con Pen G > 0,5 mg/ml ed Enterococchi S ad Amp/Pen G/Vanco/Genta</p>	<p>Valvole native / protesiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pen G (12-18 milioni u/die ev, divise q4h)per 2 settimane + Genta (1mg/kg ev q8h) per 2 settimane • Pen G (12-18 milioni u/die ev, divise q4h)per 4 settimane • Ceftriax (2xg ev q24h) per 4 settimane • Ceftriax (2g ev q24h) + Genta (1mg/kg ev q8h) per 2 settimane <p>In pz allergici alla Pen o Ceftriax:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vanco (15mg/kg, max 2g/die ev) per 4 settimane <p>Valvole native / protesiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pen G (12-18 milioni u/die ev, divise q4h)per 4 settimane + Genta (1mg/kg ev q8h) per 2 settimane • Vanco (15mg/kg, max 2g/die ev) per 4 settimane <p>Valvole native / protesiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pen G (12-18 milioni u/die ev, divise q4h)per 4-6 settimane + Genta (1.5 mg/kg ev q8h) per 4-6 settimane • Amp (12g/die ev divisi q4h) + Genta (1.5 mg/kg ev q8h) per 4-6 settimane • Vanco (15mg/kg, max 2g/die ev)) + Genta (1-1.5 mg/kg ev q8h) per 4-6 settimane 	<p>E' possibile somministrare cefazolina in pz allergici a Pen G, non IgE mediata, altrimenti Vanco, da infondere in più di un'ora per evitare Red Man Sdr</p>
<p>Enterococchi MIC Strepto >2000mg/ml; MIC Genta >500 mg/ml; no R a Pen G</p> <p>Enterococchi Pen G MIC >16mg/ml; no R a Genta</p> <p>Enterococchi (E. Faecium) R a Pen G/Amp + alto liv R a Genta/Strepto + R a Vanco</p>	<p>Valvole native / protesiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pen G (12-18 milioni u/die ev, divise q4h)per 4-6 settimane + Genta (1.5 mg/kg ev q8h) per 8-12 settimane • Amp (12g/die ev divisi q4h) + Genta (1.5 mg/kg ev q8h) per 8-12 settimane; <p>è possibile sostituire Genta con Dapto</p> <p>Valvole native / protesiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vanco (15mg/kg ev)) + Genta (1-1.5 mg/kg ev q8h) per 4-6 settimane <p>Valvole native / protesiche:</p> <p>No terapia di riferimento. Provare con Quinopristin + Dalfopristin/ Linezolid/Dapto/ Teico</p>	<p>Se fallisce trattamento prolungato con Pen G o Amp, considerare sostituzione valvolare</p> <p>Linezolid batteriostatico, Dapto battericida in vitro</p>
Bacilli G- Gruppo HACEK	<p>Valvole native / protesiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriax (2g ev q24h) per 4 settimane • Amp (12g q24h/ diviso q4h) + Genta (1mg/kg ev/im q8h) per 4 settimane 	
Specie Bartonella	<p>Valvole native / protesiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriax (2g ev q24h) per 6 settimane) + Genta (1mg/kg ev q8h) per 14 gg + Doxi (100mg ev/po 2 volte/die) per 6 settimane 	<p>Se problemi di tossicità con Genta, usare Rifamp (300mg ev/po 2 volte/die)</p>

Management dei pazienti allergici alla penicillina

La maggior parte delle raccomandazioni per profilassi antibiotica in ambito chirurgico elegge le cefalosporine tuttavia, c'è spesso esitazione nel somministrare tale famiglia di antimicrobici a pz allergici alle penicilline per la possibile sensibilità all'anello beta lattamico.

A questi pz con diagnosi allergica chiara devono essere somministrati antimicrobici solitamente riservati al trattamento di affezioni provocate da organismi resistenti, questo peggiora però il fenomeno della resistenza stessa.

Le linee guida contemporanee per pediatri sottolineano che, in pz con riportata allergia alla penicillina, la somministrazione di cefalosporine non provochi frequentemente reazioni severe o pericolose per la vita. La reattività crociata tra penicilline e cefalosporine un tempo era stimata essere del 10%, dato al giorno d'oggi considerato sovrastimato in quanto basato su test in vitro e non supportato da test cutanei eseguiti su pz allergici, ed il termine "allergia" era usato spesso per definire rash cutanei aspecifici, quando dovrebbero invece essere considerate solo le vere reazioni allergiche, cioè reazioni di ipersensibilità di I tipo mediate da Ig-E come angioedema, laringo-edema, orticaria e anafilassi per supportare una scelta terapeutica o profilattica alternativa alle cefalosporine.

Va segnalato inoltre che, prima del 1980, le cefalosporine di prima generazione venivano prodotte da una muffa scoperta poi contenere tracce di penicillina.

Reazioni idiopatiche come rash maculopapulari o morbilliformi si verificano nel 1%-4% dei pazienti che assumono penicilline o cefalosporine.

Alcune infezioni virali possono alterare la risposta immunitaria agli antibiotici: per esempio rash maculopapulari e pruriginosi che si sviluppa in pz con infezione acuta da Epstein-Barr virus riceventi amoxicillina, che non si ripresentano in seguito di somministrazioni successive di penicilline.

Penicilline e cefalosporine condividono similarità nella loro struttura chimica, ma anche sostanziali differenze tra i loro componenti che comportano una incidenza reale minima di cross-reaction, che dipende soprattutto dalla similarità della struttura della catena laterale. La prima generazione di cefalosporine può dare reazioni crociate con le penicilline, ma in ogni caso il rischio è molto basso essendo intorno allo 0,5%. Cefalosporine di seconda o terza generazione sono invece molto più difficilmente associate a reazioni di questo tipo. Attualmente si consiglia per pz con vera e documentata allergia alle penicilline mediata da Ig-E di evitare l'uso di cefalosporine con catena laterale simile, e di somministrare con sicurezza cefalosporine con catena laterale diversa.

E' dunque di primaria importanza identificare con certezza i pazienti allergici, l'affidabilità dello skin test con penicillina per stabilire pz allergici alle cefalosporine è controversa e può essere applicato solo a cefalosporine con catena laterale simile.

La allergia alla vancomicina è rara, si manifesta invece la cosiddetta Red-man Syndrome (eritema pruriginoso del tronco), causata da rilascio di istamina in seguito ad infusione rapida. Questa reazione può essere confusa con una reazione allergica ma è invece un effetto tossico del farmaco. Tempi di infusione di 90-120 minuti possono prevenire tale sindrome⁷.

14. Trattamento chirurgico

L'EI rimane una grave patologia con una mortalità del 30% ad un anno dalla diagnosi.

La chirurgia è intesa come salvavita ed è indispensabile nel 25-50% dei casi durante l'infezione acuta e nel 20-40% dei casi durante la convalescenza.

Le procedure sono spesso tecnicamente difficili e associate ad un alto rischio, anche perchè spesso lo stato generale del paziente è compromesso da patologie multisistemiche.

Per questi motivi le indicazioni alla chirurgia sono chiare in questi pazienti e autorevoli linee guida internazionali forniscono raccomandazioni adatte alla maggior parte dei casi.

I dati contemporanei in Europa indicano che la chirurgia è applicata a circa il 50% dei casi di EI: l'indicazione più frequente è l'insufficienza cardiaca congestizia resistente alla terapia farmacologica (60%), sepsi refrattaria al trattamento medico (40%), complicanze emboliche (18%) e grandi dimensioni delle vegetazioni (48%) che possano ostruire il lume valvolare, e frequentemente la combinazione di questi fattori.

Nella maggior parte di queste circostanze l'intervento CCH deve essere effettuato precocemente, spesso in fase di malattia attiva.

La corretta tempistica con la quale il paziente è sottoposto a CCH è di fondamentale importanza: se l'intervento è intrapreso troppo precocemente, si espone il paziente un rischio di mortalità operatoria e di morbidità precoce o tardiva.

Quando possibile, l'intervento dovrebbe avvenire dopo che, la terapia antibiotica abbia eradicato o almeno ridotto il numero di organismi a livello della vegetazione valvolare o di altri foci infettivi metastatici, aumentando in tal modo le chances di una prognosi favorevole.

15. Profilassi dell'Endocardite Infettiva

Eventi che provocano batteriemie, patogeni in grado di causare EI e categorie di pazienti a rischio di svilupparla sono stati identificati da molto tempo: sono state quindi messe a punto strategie per la prevenzione di questa patologia che sono routinariamente applicate, nonostante l'assenza di clinical trials che le supportino in modo inequivocabile²⁴.

Le batteriemie comunemente considerate significative nella patogenesi dell'EI, sono quelle causate da organismi che comunemente causano EI e sono attribuibili a procedure identificabili⁵⁷.

Manovre invasive a livello del cavo orale, del tubo digerente e del sistema genito urinario sono considerate nell'insieme delle procedure rischiose. Secondo Hall et al^{99, 100, 101}, gli antibiotici sarebbero in grado di prevenire l'EI diminuendo l'adesione microbica alle valvole cardiache danneggiate o eliminando i batteri dopo l'attacco alle valvole stesse, piuttosto che grazie alla loro attività battericida nel circolo sanguigno, anche se si raggiunge il livello di evidenza scientifica solo su modello animale.

La scelta dell'antibiotico è in relazione alla sua attività contro la normale flora presente sul sito chirurgico e le specifiche caratteristiche del pz.

Le prime linee guida formulate dall'AHA, nonché le prime linee guida in assoluto per la profilassi dell'EI, risalgono al 1955, da allora numerosi sono state le revisioni e gli aggiornamenti; gli aggiornamenti riferiti alla scelta dell'antibiotico, al dosaggio e alle modalità di somministrazione sono riportati in Tabella 6.

La considerazione che sta alla base della proposta di profilassi antibiotica è che l'EI, sebbene relativamente rara, è una patologia talmente grave quando si verifica, al punto di giustificare il rischio di una profilassi antibiotica in occasione di manovre iatrogene.

Questo deriva da il trasferimento alla pratica clinica di risultati di studi in vitro e su modello animale ed è basato sostanzialmente su opinioni di Autori illustri ma manca di una vera e propria base evidente da un punto di vista scientifico non essendo supportata da studi randomizzati.

Per questo motivo l'opportunità di continuare la profilassi antibiotica in relazione a manovre iatrogene come quelle odontoiatriche, è ampiamente dibattuta dagli stessi Autori redattori delle stesse linee guida.

Già nel documento redatto nel 1960 dall'AHA veniva posta l'attenzione sulla possibile insorgenza di una microflora penicillino-resistente in seguito a prolungata terapia profilattica per EI²³.

Tabella 6 – Evoluzione delle linee guida dell’AHA sulla profilassi delle EI.

Summary of nine iterations of American Heart Association–recommended antibiotic regimens* from 1955 to 1997 for dental/ respiratory tract procedures.	
YEAR	PRIMARY REGIMENS FOR DENTAL PROCEDURES
1955	Aqueous penicillin 600,000 units IM [†] and procaine penicillin in oil containing 2 percent aluminum monostearate 600,000 U IM administered 30 minutes before the operative procedure.
1957	For two days before surgery, penicillin 200,000 to 250,000 U by mouth four times per day. On day of surgery, penicillin 200,000 to 250,000 U by mouth four times per day and aqueous penicillin 600,000 U with procaine penicillin 600,000 U IM 30 to 60 minutes before surgery. For two days after, 200,000 to 250,000 U by mouth four times per day.
1960	Step I: prophylaxis two days before surgery with procaine penicillin 600,000 U IM on each day. Step II: day of surgery: procaine penicillin 600,000 U IM supplemented by crystalline penicillin 600,000 U IM one hour before surgical procedure. Step III: for two days after surgery: procaine penicillin 600,000 U IM each day.
1965	Day of procedure: Procaine penicillin 600,000 U, supplemented by crystalline penicillin 600,000 U IM one to two hours before the procedure. For two days after procedure: procaine penicillin 600,000 U IM each day.
1972	Procaine penicillin G 600,000 U mixed with crystalline penicillin G 200,000 U IM one hour before procedure and once daily for the two days after the procedure.
1977	Aqueous crystalline penicillin G 1,000,000 U IM mixed with procaine penicillin G 600,000 U IM. Give 30 minutes to one hour before procedure and then give penicillin V 500 milligrams orally every two hours for eight doses.
1984	Penicillin V 2 grams orally one hour before; then 1 g six hours after initial dose.
1990	Amoxicillin 3 g orally one hour before procedure; then 1.5 g six hours after initial dose.
1997	Amoxicillin 2 g orally one hour before procedure.
2007	Amoxicillin 2 g orally half an hour before procedure.

Nel 1965 è stato pubblicato da parte dell'AHA il primo documento riguardante unicamente il tema della profilassi dell'EI. Nella revisione delle linee guida del 1972, compilate non a caso in concerto con la American Dental Association (ADA), è sostenuta per la prima volta l'importanza del mantenimento di una buona igiene orale nella prevenzione della EI. Nelle linee guida del 1977 fu effettuata la prima stratificazione dei pazienti a rischio elevato o basso di sviluppare l'EI, a seconda delle condizioni cardiache predisponenti.

Nel 1984 vennero inoltre introdotte e descritte in modo sempre più dettagliato le procedure odontoiatriche considerate rischiose e si iniziò a ridurre la profilassi post-procedurale contemporaneamente ad un tentativo di semplificazione delle linee guida stesse. Nelle linee guida dell'AHA del 1997, si è proceduto alla stratificazione delle patologie cardiache in base al rischio relativo di sviluppare EI in tre categorie: alto medio e basso rischio; e soprattutto si è sottolineato che la maggior parte delle EI non sono attribuibili a procedure mediche invasive. Per quanto riguarda la profilassi si sostiene che non vi sono controlli randomizzati su condizioni cardiache predisponenti che possano stabilire che la profilassi antibiotica fornisce protezione contro lo sviluppo di EI durante procedure che inducono batteriemia, che ciò nonostante viene comunque raccomandata per le categorie a rischio elevato e moderato¹⁰².

Nella più recente revisione, del 2007, è stato riconosciuto e sottolineato il fatto che solo un numero estremamente esiguo di casi di EI può essere prevenuto mediante antibiotico-profilassi prima di procedure odontoiatriche.

Sono evidenti gli sforzi fatti per semplificare e rendere più accessibili al clinico le linee guida stesse, la riduzione delle categorie a rischio e la modifica dei tempi previsti per la efficacia preventiva degli antibiotici (che passa da 60 a 30 minuti prima della procedura) nonché la riduzione del tipo di antibiotici stessi consigliati.

La differenza più importante però con le linee guida proposte precedentemente è che la profilassi antibiotica non deve essere raccomandata basandosi sul rischio di sviluppare EI, ma piuttosto deve essere riservata a quei pazienti che con l'eventuale sviluppo di tale patologia presentano il maggior rischio di prognosi infausta. Sono questi i pazienti che trarrebbero beneficio dalla profilassi dell'EI¹⁰³.

Per storia e autorità le linee guida più seguite al mondo sono quelle dell'AHA, tuttavia va segnalato che altre Società Scientifiche promulgano linee guida che si discostano, a volte anche in modo molto marcato, da queste (tabella 7).

Un discorso a parte lo merita il National Institute for Clinical Excellence (NICE) del Regno Unito, che nel 2008 toglie ogni indicazione a profilassi in occasione di interventi odontoiatrici.

Il fattore che ha spinto i referenti del NICE a questa scelta è che originariamente la profilassi è stata provata efficace a livello di sperimentazione in vitro e su modello animale e quindi trasferita d'ambì all'umano.

Inoltre dati epidemiologici non mostrano alcuna riduzione dell'incidenza nel tempo di EI nonostante la profilassi sia negli anni stata drasticamente ridotta relativamente ai dosaggi farmacologici e alle classi considerate a rischio.

Tale atteggiamento ha ricevuto una duplice accoglienza a livello della Comunità Scientifica internazionale.

Molti Autori hanno salutato come innovativa e quasi rivoluzionaria la posizione della NICE, mentre altri la hanno aspramente criticata in quanto, in mancanza di un registro nazionale in UK o internazionale che raccolga i dati epidemiologici dell'EI non sarebbe dimostrabile un eventuale peggioramento dell'incidenza di EI¹¹⁵.

Reazioni avverse gravi quali shock anafilattico non sono mai state riportate in letteratura a causa di antibiotico profilassi dell'EI, ma molti Autori sottolineano invece il

peggioramento del fenomeno della resistenza batterica a causa di queste ripetute somministrazioni.

La riduzione delle prescrizioni di antibiotico sono state significative da un punto di vista statistico (ed elevate, raggiungendo il 78.6%), anche se gli Autori avversi alla eliminazione della profilassi sottolineano che, dalla sua introduzione negli anni '50 non sia mai stato descritto nemmeno un caso di grave complicanza (come ad esempio anafilassi) per somministrazioni di profilassi antibiotica ¹¹⁶.

Tabella 7 Linee guida per la profilassi dell'EI

Società Scientifica		anno		Regime	alto rischio	medio rischio
American Heart Association	AHA	1997	elenco procedure	amoxicillin a 2g 1h	profilassi raccomandata	profilassi raccomandata
Societe Francaise de Cardiologie		2002	elenco procedure	amoxicillin a 3g 1h	profilassi raccomandata	profilassi non raccomandata
European Society of Cardiology	ESC	2004		amoxicillin a 2g 1h	profilassi raccomandata	profilassi raccomandata
British Society for Antimicrobial Chemotherapy	BSAC	2006	tutte le procedure dentogengivali e endodontiche	amoxicillin a 2g 1h	profilassi raccomandata	profilassi non raccomandata
American Heart Association	AHA	2007	tutte le procedure con manipolazione della mucosa orale	amoxicillin a 2g 1 o 1/2h	profilassi raccomandata	profilassi non raccomandata
National Institute for Health and Clinical Excellence	NICE	2008	tutte le procedure	amoxicillin a 2g 1h	profilassi non raccomandata	profilassi non raccomandata
European Society of Cardiology	ESC	2009	tutte le procedure dentogengivali e endodontiche e perforazione gengivale	amoxicillin a 2g 1h	profilassi raccomandata	profilassi non raccomandata

16. La profilassi nella pratica clinica odontoiatrica

Le linee guida più recenti in merito alla profilassi dell'EI secondo l'AHA (2007) sono riportate nelle Tabelle seguenti.

Tabella 8 – Condizioni cardiache per le quali è raccomandata la profilassi antibiotica pre-procedurale ⁸⁴.

Condizioni cardiache associate a maggior rischio di prognosi infausta se contraenti EI, per le quali è indicata la profilassi antibiotica previe procedure odontoiatriche:
<ol style="list-style-type: none">1. Valvole cardiache protesiche o materiale protesico utilizzato per riparazione valvolare2. Pregressa Endocardite Infettiva3. Patologie cardiache congenite (CHD) *: CHD cianotiche non corrette, inclusi condotti o shunts palliativi Difetti cardiaci congeniti completamente riparati mediante materiale protesico o device, qualora applicato mediante intervento chirurgico o catetere, nei primi sei mesi dopo la procedura † CHD riparati con difetti residui sul sito di patch in materiale protesico o un device protesico o adiacenti a tale sito (che ne inibisce l'endotelizzazione)4. Ricevente di trapianto cardiaco che sviluppa valvulopatia cardiaca
<p>*Con eccezione delle condizioni sopra elencate, la profilassi antibiotica non è più raccomandata per alcuna altra forma di CHD.</p> <p>† La profilassi è ragionevole, in quanto l'endotelizzazione di materiale protesico avviene sei mesi dopo la procedura.</p>

Secondo la Federazione Italiana di Cardiologia e della Società Italiana di Malattie Infettive la profilassi antibiotica nei soggetti a rischio moderato dovrebbe essere valutata dal medico se presenti patologie associate che possano aumentare il rischio di complicazioni in caso di EI: età avanzata, immunodepressione locale o sistemica, diabete, dialisi, vegetazioni trombotiche non batteriche, infezioni concomitanti con microrganismi potenzialmente responsabili di endocardite infettiva, viene così introdotto il concetto di “individualizzazione” nel management dei pazienti a rischio ⁹⁷. Riportiamo inoltre che secondo l'European Society of Cardiology la profilassi non è raccomandata

per i pazienti trapiantati di cuore, nemmeno nel caso in cui abbiano sviluppato disfunzioni valvolari, per l'estrema rarità con cui l'EI si verifica in tali pazienti.

Profilassi in corso di procedure odontoiatriche

Tabella 9 – Procedure odontoiatriche per le quali è indicata la profilassi antibiotica secondo AHA 2007 ⁸⁴

PROCEDURE ODONTOIARICHE PER LE QUALI E'INDICATA LA PROFILASSI
Ogni manipolazione dei tessuti gengivali, della regione periapicale o che comportino la perforazione della mucosa orale.

(si noti l'estrema semplificazione)

Tali linee guida comprendono le procedure seguenti: biopsie, rimozione sutura, posizionamento di bande ortodontiche. Sono escluse dalla necessità di antibiotico profilassi: iniezione di anestetico (attraverso tessuto non infetto), esecuzione di radiografie endorali, aggiustamento di apparecchi ortodontici o posizionamento di brackets o apparecchi rimovibili, esfoliazione di elementi decidui, trauma a carico delle labbra o della mucosa orale.

A differenza dell'AHA che consiglia la somministrazione di amoxicillina nella quantità di 2 g, secondo le linee guida della Société Française de Cardiologie, è consigliata invece la somministrazione di 3 g in modo tale da garantire una concentrazione sierica battericida per almeno 10 ore dopo la procedura.

Tale atteggiamento è bastato sul fatto che studi animali rivelano che il momento critico per l'adesione endocardica batterica avviene tra le 6 e 9 ore ⁷².

Tabella 10 – Regime profilattico per procedure odontoiatriche secondo AHA 2007⁸⁴.

REGIME PROFILATTICO PER PROCEDURE ODONTOIATRICHE	
Standard:	Amoxicillina nella dose di 2g per os 30-60 min prima della procedura (dose pediatrica 50 mg / kg)
Per pazienti che non riescono ad assumere medicinali per os:	Ampicillina nella dose di 2g ev o im 30 min prima della procedura (dose pediatrica 50 mg / kg). Alternative: cefazolina/ceftriaxone
Pazienti allergici alla penicillina:	Cefalexina* nella dose di 2g per os 30-60 min prima della procedura (dose pediatrica 50 mg / kg), o Clindamicina nella dose di 600mg per os 30-60 min prima della procedura (dose pediatrica 20 mg / kg), o Aзитromicina o Claritromicina nella dose di 500mg per os 30-60 min prima della procedura (dose pediatrica 15 mg / kg).
Pazienti allergici alla penicillina che non riescono ad assumere medicinali per os:	Cefazolina nella dose di 1g ev o im 30 min prima della procedura (dose pediatrica 50 mg / kg), o Clindamicina nella dose di 600mg ev o im 30 min prima della procedura (dose pediatrica 20 mg / kg)
*non in pazienti con anamnesi positiva per reazioni di ipersensibilità IgE mediata alle penicilline o altri β lattamici (orticaria, angioedema, anafilassi)	

Raccomandazioni

- Il farmaco prescelto va somministrato in modo tale da raggiungere la concentrazione battericida al momento dell'incisione, per la maggior parte degli antibiotici la concentrazione idonea è raggiunta in 30 minuti dall'infusione.
- Amoxicillina, ampicillina e penicillina V sono egualmente efficaci in vitro contro Streptococchi α emolitici, però l'amoxicillina è preferibile in quanto meglio assorbita dal tratto gastro-intestinale e consente concentrazioni sieriche più elevate e durature⁵⁷.
Se occorre intervenire con incisione o drenaggio su area infetta, per esempio in corso di cellulite (flemmone) od osteomielite, occorre somministrare come profilassi una penicillina antistafilococcica o una cefalosporina di prima generazione (o clindamicina per pazienti allergici e vancomicina nel caso di Stafilococchi MRSA).

- Le linee guida contemporanee raccomandano una singola somministrazione ev per procedure che durano meno di 4 ore, per interventi che si protraggono oltre o comportano cospicue perdite ematiche, e suggerita una nuova somministrazione ogni 2 emivite del farmaco, in pazienti con normale funzione renale, in modo tale da mantenere la concentrazione battericida per tutto il tempo in cui l'incisione rimane aperta ¹⁰⁴. E' molto importante somministrare l'antibiotico solo nel preoperatorio in modo tale da scongiurare l'insorgenza di ceppi batterici resistenti.
- Nel caso di sanguinamento inaspettato durante la procedura è possibile somministrare l'antibiotico con effetto profilattico fino a due ore dal termine dell'intervento. Se viene somministrato oltre le 4 ore non ha effetto alcuno profilattico.
- I pazienti edentuli possono sviluppare batteriemia a causa di ulcere e decubiti a causa di protesi incongrue, le quali pertanto dovrebbero essere sottoposte a periodica verifica.
- Se è prevista una serie numerosa di appuntamenti è bene distanziarli tra loro di almeno 9-14 gg per consentire la ripopolazione del cavo orale del paziente da parte di flora batterica sensibile all'antibiotico usato nella profilassi ⁵⁷.
- Nel caso di pazienti che stanno già assumendo antibiotici normalmente indicati a scopo profilattico per l'EI, è prudente selezionare un farmaco antimicrobico di una classe differente piuttosto che aumentare il dosaggio del farmaco in uso.
- Nei pazienti in terapia con farmaci anticoagulanti orali è consigliato, se possibile, evitare somministrazioni di tipo parenterale.

Nei pazienti a rischio si dovrebbero evitare quelle attività o procedure che potrebbero facilmente dar luogo a batteriemie; è sconsigliato ad esempio l'uso di idropulsori in quanto in grado di provocare batteriemie anche tra pazienti assolutamente sani ¹⁰⁵.

Occorre ricordare che l'EI può svilupparsi anche nel caso sia stata effettuata la profilassi antibiotica; è fondamentale che ogni medico presti notevole attenzione ad ogni segno o

sintomo inusuale che si presenti in seguito alla procedura da lui eseguita in modo tale da segnalare precocemente l'eventuale sospetto di EI .

Profilassi Educazionale

Altro tipo di profilassi è la cosiddetta “Profilassi Educazionale”: consiste nell'insegnare a seguire una scrupolosa igiene orale e personale e a riconoscere i sintomi sospetti di endocardite infettiva.

Per quanto riguarda l'utilizzo di antisettici quali clorexidina o iodiopovidone, al fine di ridurre l'incidenza e la portata dell'eventuale batteriemia, in sciacqui da effettuare prima dell'eventuale procedura odontoiatrica, Lofthus et al.¹⁰⁷, non trovò alcuna differenza nella portata della batteriemia dopo procedure di scaling in pazienti sottoposti ad irrigazione sottogengivale o meno. L'efficacia di tale pratica è pertanto controversa, ad ogni modo essi non riescono fisicamente a penetrare in tasche parodontali superiori ai 3 mm di profondità.

L'igiene non deve riguardare chiaramente solamente la bocca, ma anche la pelle, le mucose e gli apparati gastrointestinale e genitourinario. E' fondamentale anche la massima attenzione per quelle malattie intestinali, genitourinarie e del fegato e delle vie biliari che possono causare batteriemie¹⁰⁶.

D. SCOPO DELLO STUDIO

Il presente studio ha come scopo:

- Valutare lo stato di salute orale dei pazienti affetti da EI, analizzando due Gruppi di casi, uno proveniente dall'UOC di Patologia Cardiovascolare e uno dall'UOC di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliera Università di Padova, al fine di riscontrare se la presenza o meno di patologie del cavo orale, quali parodontopatie e periodontiti apicali, possano costituire un fattore di rischio predisponente alla patogenesi dell'EI stessa.
- Analizzare le condizioni predisponenti cardiache, stratificate in base al rischio di prognosi infausta dallo sviluppo di EI (AHA 2007), e i fattori di rischio sistemici compresenti nei pazienti affetti da EI, al fine di valutare l'incidenza di EI e la mortalità in relazione a tali fattori.
- Effettuare un'approfondita ricerca sullo stato dell'arte in merito alle EI, con particolare attenzione al tema della profilassi in Odontoiatria, tema oggi piuttosto controverso e in continuo divenire, a causa della mancanza di studi clinici che supportino o meno l'efficacia della profilassi antibiotica nell'uomo.
- Identificare uno o più gruppi di controllo e stabilire mediante analisi statistica, se esistano fattori di rischio legati alla patologia orale e se esiste un Odd Ratio diverso di ammalare di EI per chi presenta cattivo stato di salute orale.

E. MATERIALI E METODI

Nel presente studio abbiamo preso in esame il database dell'UOC Patologia Cardiovascolare dell'Università degli Studi Azienda Ospedaliera di Padova (AOP), dal 1994 al primo semestre del 2012 e il database dell'UOC di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università degli Studi Azienda Ospedaliera di Padova, dal 2007 al primo semestre del 2012.

I due database sono stati ricercati mediante programma informatico fornito dall'AOP (Galileo/eHealth di Noemacare; Medstation di Exprivia), mediante ricerca sul PC di reparto e mediante ricerca manuale sul cartaceo delle cartelle cliniche sia presenti negli archivi delle UO che nell'archivio centrale dell'AOP, dopo aver ottenuto l'autorizzazione dalla Direzione Sanitaria.

Questi casi sono stati catalogati mediante Office Excel di Microsoft.

Tutti i dati dei pz arruolati sono stati registrati e catalogati, oscurando volutamente i dati sensibili nel rispetto della normativa vigente sulla privacy.

Sono stati realizzati altri due Database, impiegando Excel Microsoft, tenendo separati i dati provenienti dai due archivi.

In modo retrospettivo, è stato analizzato lo stato del cavo orale, esaminando le cartelle cliniche contenenti le consulenze odontoiatriche richieste per i pz con endocardite e le indagini radiografiche, ove presenti.

Tale ricerca è stata eseguita in cartaceo e digitale, avvalendosi del programma di digitalizzazione delle cartelle cliniche in uso presso l'AOP: Galileo e delle radiografie per uso odontoiatrico della Clinica Odontoiatrica dell'Università degli Studi Azienda Ospedaliera di Padova, Sidexis nonché Medstation. In caso di dubbi diagnostici o clinici, si è presa a riferimento la consulenza cardiologica e cardiocirurgia o lo

specialista curante. In caso di dubbi radiografici e dove il paziente fosse reperibile e disponibile, si è integrata tale rilevazione con un esame clinico.

Gli esami radiografici analizzati consistevano in ortopantomografie, radiografie endorali iuxtagengivali e, specialmente nel paziente allettato, radiografie del cranio in proiezione latero-laterale, secondo Waters a 45°, anteroposteriore e soprattutto, per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica, TC, in proiezione sagittale, assiale coronale o con elaborazione dentascan.

In base a questa valutazione si sono identificate patologie delle mucose del cavo orale e patologie che si estendono ai tessuti ossei, nello specifico, patologia parodontale e endodontica o mista endoparodontale. Tali indagini radiografiche sono state esaminate da personale esperto in collaborazione tra odontoiatra e radiologo, ove la refertazione fosse poco chiara o non reperibile.

Sono stati considerati affetti da patologia parodontale i soggetti classificati con parodontopatia medio-grave, secondo la classificazione proposta da Page & Eke nel 2007, cioè con almeno un sito con perdita attacco superiore o uguale a 5mm. Per completezza tale classificazione è stata integrata dalla definizione, apportata dagli stessi autori nel 2012, di parodontite lieve, che nella classificazione del 2007 veniva considerata al pari di “assenza di parodontite”, e definita dall'esclusione di stati di parodontopatia moderata o severa (Tabella 11).

Tabella 11 – Severità della parodontopatia secondo la classificazione di Page ed Eke (2007 e 2012)^{92, 108}.

Disease Category*	CAL		PD
Severe Periodontitis	≥ 2 interproximal sites with CAL ≥ 4 mm (not on same tooth)	And	≥ 1 interproximal site with PD ≥ 5 mm
Moderate Periodontitis	≥ 2 interproximal sites with CAL ≥ 4 mm (not on same tooth)	Or	≥ 2 interproximal sites with PD ≥ 5 mm (not on same tooth)
Mild Periodontitis	≥ 2 interproximal sites with CAL ≥ 3mm	And	≥ 2 interproximal sites with 4mm PD (not on the same tooth) or 1 site with ≥ 5mm PD
* Third molars excluded			

Allo stesso modo è stata considerata patologica la presenza di residui radicolari con evidenti aree radiotrasparenti.

Le lesioni di origine endodontica sono state valutate e classificate secondo il Periapical Index (PAI) di Orstavik del 1986, considerate patologiche dal grado 3 al grado 5 (Figura 3 e Tabella 11).

In caso di impianti endossei patologici, vista l'impossibilità di applicare una misurazione che preveda l'applicazione dei principi di Albrectsson (impossibile determinare da quanto tempo fossero presenti gli impianti), si è provveduto ad eliminare il soggetto dallo studio.

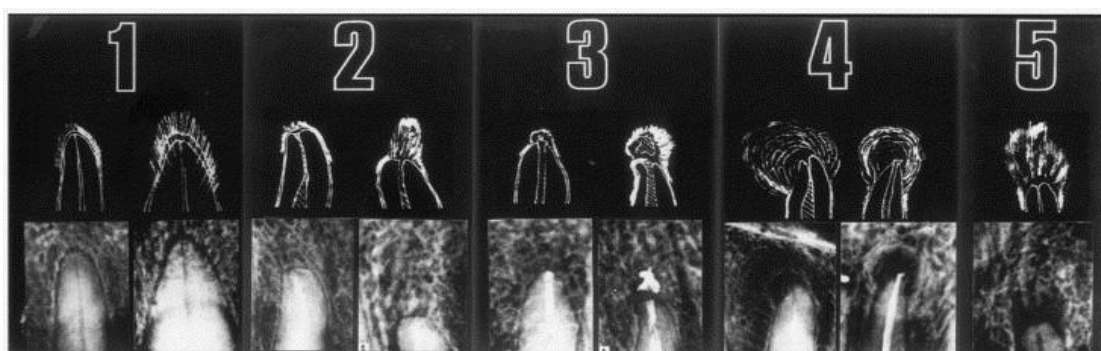


Figura 3 – Classificazione modificata da Orstavik per le periodontiti apicali¹⁰⁹.

Tabella 12 – Criteri del Periapical Index di Orstavik.

Periapical Index (PAI)	
1	Strutture periapicali normali.
2	Minimi cambiamenti nella struttura ossea.
3	Cambiamenti nella struttura ossa con aree di demineralizzazione.
4	Periodontite con area radiotrasparente ben definita.
5	Periodontite severa con esacerbazione delle caratteristiche sovra elencate.

Database 1

Il primo database, con i dati provenienti dalla Patologia Cardiovascolare, è stato indagato per quanto riguarda la presenza di esiti di endocardite in preparati autoptici e biotici.

Il numero totale dei referti esaminato è stato 221 appartenenti a 206 soggetti, erano infatti presenti in taluni casi più referti per un singolo paziente, riferiti al medesimo episodio di EI, che sono pertanto stati esclusi.

Sono stati esclusi anche i referti che si riferissero a preparati diversi provenienti dallo stesso campione del medesimo evento. Sono state escluse tutte le endocarditi non batteriche raggiungendo un totale di 177 casi (Gruppo Casi 1).

Sono stati registrati i fattori anatomici predisponenti, stratificati poi secondo quanto descritto dall'AHA (alto, medio, basso rischio), nelle linee guida del 1997, sono stati poi evidenziati i candidati a ricevere la profilassi antibiotica secondo le attuali linee (2007), viene consigliata la profilassi solo per coloro a rischio di prognosi infausta (si rimanda alla Tabella 7).

Si è poi provveduto a catalogare, i ceppi patogeni, disponibili in 37 casi. I dati sono stati analizzati per quanto riguarda la prevalenza di fattori di rischio a livello cardiaco e sistemico, è stata rilevata la mortalità associata alle condizioni cardiache predisponenti e la compresenza di cofattori per quanto riguarda la morbilità e mortalità.

Tabella 13 - Categorie di pazienti a rischio secondo le linee guida AHA 1997 ¹¹⁰.

Categoria a rischio ELEVATO
Valvole cardiache protesiche, incluse valvole biologiche ed homograft. Pregressa EI. CHD cianotiche complesse (ad esempio cuore univentricolare, trasposizione dei grossi vasi, tetralogia di Fallot) Shunts o condotti creati chirurgicamente
Categoria a rischio MODERATO
La maggior parte delle CHD (escluse quelle riportate nella categoria ad alto o trascurabile rischio) Disfunzioni valvolari acquisite (per esempio cardiopatia di origine reumatica) Cardiomiopatia ipertrofica MVP con rigurgito valvolare e/o ispessimento dei lembi
Categoria a rischio TRASCURABILE
Difetto setto interatriale isolato tipo ostium secundum Riparazione chirurgica di difetti setto interatriale, interventricolare o pervietà del dotto arterioso (senza difetti residui, dopo 6 mesi dall'intervento) Pregresso intervento di bypass coronarico MVP senza rigurgito valvolare Murmure cardiaco minimo, fisiologico, funzionale Pregressa Sdr di Kawasaki senza disfunzione valvolare Precedente febbre reumatica senza disfunzione valvolare Pacemaker (intravascolari ed epicardici) e defibrillatori impiantabili.

Database 2

Il secondo database è stato allestito partendo da pazienti ricoverati con diagnosi di EI presso l'UOC di Malattie Infettive e Tropicali.

Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di EI secondo i principi di Duke modificati secondo Li et al. (si rimanda alla Tabella 2).

Sono stati registrati e analizzate la presenza di fattori anatomici secondo le linee guida AHA del 1997.

La compresenza di fattori non cardiaci di morbilità è stata registrata, la presenza di complicanza durante e dopo il ricovero e il tipo di terapia medica o chirurgica messa in atto, così come la mortalità dell'evento morboso. Nel valutare le pregresse procedure invasive alle quali i pazienti sono stati sottoposti prima della comparsa dei sintomi di EI, si è considerata come recente una procedura effettuata nell'arco dei tre mesi precedenti il ricovero ospedaliero.

I ceppi batterici verosimilmente responsabili dell'IE sono stati catalogati in base all'emocoltura, coltura di altra provenienza o al prelievo diretto durante l'eventuale intervento cardiocirurgico. In particolare è stato registrato il risultato di antibiogramma, quando presente.

È stato quindi identificato un gruppo 70 casi costituito da pazienti con EI con una registrazione attenta dello stato di salute del cavo orale (Gruppo Casi 2). In taluni casi si sono integrate le indagini radiografiche con l'esame obiettivo per quei pazienti afferiti agli ambulatori della Clinica Odontoiatrica dell'AOP per consulenza e terapie del caso durante il ricovero ospedaliero, fattispecie accurate bonifiche dei foci infettivi ivi presenti, in particolar modo nei casi di EI causata da organismo abitualmente residente in cavo orale o preoperatoriamente intervento cardiocirurgico. Non sono stati reclutati i pazienti non inviati dai reparti di degenza per sottoporli a visita odontoiatrica, in quando le condizioni generali di pazienti in numerosi casi non lo consentivano.

La ricerca bibliografica è stata condotta impiegando il motore di ricerca Pubmed e il database Medline. E' stata inoltre effettuata la ricerca cartacea utilizzando i testi a disposizione nella Biblioteca Pinali della Facoltà di Medicina e Chirurgia.

Le parole chiave inserite sono state: endocarditis, infective endocarditis, prophylaxis for IE, MVP in IE, bicuspid aortic valve, Duke criteria, procalcitonin in IE, rheumatoid factor in IE, streptococcus IE, risk factors for IE, bacterial IE, guidelines for IE prevention, AHA guidelines, malignancies in IE, viral IE, diabetes in IE, prevalence of periodontitis, incidence of periodontitis, radiographic criteria for periodontitis, radiographic criteria for apical periodontitis.

Relativamente alla lingua, sono stati ricercati articoli in italiano, inglese, francese, tedesco e spagnolo.

Gruppi di Controllo

Sono stati identificati 3 gruppi di controllo, per una analisi più precisa.

Il primo gruppo è costituito da pz sani, il secondo da pz con patologia cardiovascolare e il terzo da pz con comorbidità sistemiche.

Va sottolineato come questa fase del processo sia stata alquanto complessa ma sarebbe stata impossibile senza l'ausilio della digitalizzazione delle cartelle cliniche ivi compresi gli esami radiologici. Tutte queste procedure sono state autorizzate dalla Direzione Medica dell'AOP.

Gruppo Controlli 1 (Pz Sani)

Il primo gruppo è stato identificato a partire da tutti i soggetti che avessero eseguito un esame radiografico (ortopantomografia) delle arcate dentarie negli ultimi 6 mesi.

Allestito questo database si è provveduto a identificare pz che non avessero patologie sistemiche né cardiache né odontoiatriche urgenti, al fine di ridurre al minimo la possibilità di bias.

Si è identificato primariamente un campione costituito di 500 persone che avessero eseguito una ortopantomografia delle arcate dentarie.

264 soggetti sono stati esclusi in quanto la richiesta proveniva dall'Ambulatorio Urgenze Odontoiatriche dell'AOP, quindi si trattava verosimilmente di richieste di valutazione odontoiatrica in seguito a un fatto antalgico-infettivo, quindi potenzialmente a rischio di presentare una condizione di non salute del cavo orale in acuto.

125 soggetti sono stati esclusi in quanto presentavano fattori locali o sistemici di predisposizione di qualsiasi natura alla patologia infettiva sistemica (pertanto non potevano essere definiti "sani").

Dei restanti 111 soggetti sono stati identificati quelli con caratteristiche di età e sesso simili al Gruppo dei Casi.

Successivamente, dopo aver escluso questo primo gruppo di pz, si è potuto identificare un gruppo finale con condizioni analoghe al gruppo casi per quanto riguarda età e sesso.

Gruppo Controlli 2 (Pz con patologie cardiache)

Il secondo gruppo è stato allestito partendo da pz che negli ultimi 2 anni avessero eseguito una visita specialistica odontoiatrica per indicazioni cardiologiche o cardiocirurgiche.

Sono stati esclusi i pz con diagnosi o solo sospetto diagnostico di EI.

Si è identificato quindi un campione costituito di 50 persone che avevano eseguito una ortopantomografia delle arcate dentarie con patologia cardiaca non infettiva e non in attesa di trapianto cardiaco

Gruppo Controlli 3 (Pz con patologie sistemiche)

Il terzo gruppo è stato allestito partendo da pz che negli ultimi 2 anni avessero eseguito una visita specialistica odontoiatrica essendo affetti da patologia che costituisca una riconosciuta comorbidità sistemica, come neoplasia ematologica o di solida disseminata, insufficienza d'organo tale da richiedere il loro inserimento in lista trapianti e pz già sottoposti a trapianto in follow up e quindi in trattamento immunosoppressore anti rigetto.

Tali pz provenivano dalle Unità Operativa di Ematologia, Oncologia, Oncoematologia, Gastroenterologia Sezione Trapianti, Clinica Medica V Sezione Trapianti, Reumatologia, Chirurgia Toracica e Malattie Infettive dell'AOP Università di Padova.

La valutazione odontoiatrica viene sempre richiesta in questi pazienti per scongiurare patologie flogistiche acute in corso di mielosoppressione durante la chemioterapia o in vista di somministrazione di bisfosfonati per scongiurare l'instaurarsi di osteonecrosi dei mascellari o per identificare possibili foci odontogeni nei trapiantati d'organo.

Si è identificato un campione costituito di 70 persone che avessero eseguito una ortopantomografia delle arcate dentarie con patologia ematologica o oncologica e comunque non infettiva

Sono stati paragonati singolarmente tra loro il Gruppo Casi 2 con Gruppo controlli 1, poi il Gruppo Casi 2 con Gruppo controlli 2, infine il Gruppo Casi 2 con Gruppo controlli 3.

Metodi statistici

I dati sono stati analizzati col Test del Chi Quadro con un Intervallo di Confidenza al 95%, si sono ottenuti dati essenzialmente relativi all'Odd Ratio (OR), trattandosi appunto di una valutazione retrospettiva.

È stato calcolato l'OR come misura del rapporto causa effetto tra il fattore di rischi "patologia del cavo orale" e sviluppo di EI. Essendo una analisi retrospettiva non è stato impiegato il Rischio Relativo.

Se il valore dell'OR è uguale a 1, significa che l'odds di esposizione nei sani è uguale all'odds di esposizione nei malati, cioè il fattore di rischio è ininfluenza sulla comparsa della malattia. Se il valore dell'OR è maggiore di 1, il fattore di rischio è o può essere implicato nella comparsa della malattia; se il valore dell'OR è minore di 1 il fattore di rischio in realtà è una difesa contro la malattia.

L'intervallo di confidenza è maggiormente significativo (riferito all'OR) se non comprende l'unità.

La sensibilità indica la capacità intrinseca di un test di individuare in una popolazione di riferimento i veri positivi, la specificità invece la capacità del test di individuare i veri negativi.

Valore predittivo positivo e negativo indicano la probabilità che il soggetto (rispettivamente positivo o negativo al test) sia o non sia realmente ammalato.

L'incidenza è una misura di frequenza: misura quanti nuovi casi di una data malattia compaiono in un determinato lasso di tempo, mentre la prevalenza è il rapporto fra il numero di casi rilevati in una popolazione in un definito momento (cioè non viene considerato l'intervallo di tempo).

F. **RISULTATI**

Database 1 (Gruppo Casi 1)

Dei 177 pazienti arruolati 125 erano maschi e 52 femmine, con una età media di 58 anni ± 17.4 anni, mediana 61.

Il rischio per età, calcolato con un intervallo di confidenza al 95% è tra i 55.5 e 60.5 anni. La prevalenza per i fattori predisponenti e comorbidità è riportata in Tabella 14, Grafico 1.

Tabella 14- Fattori predisponenti e comorbidità.

COMORBIDITA' SISTEMICHE E FATTORI PREDISPONENTI			
Ipertensione arteriosa	33	Pregresso shock settico	1
Valvola floppy	31	Cardiomiopatia restrittiva	1
Valvola protesica	22	Coronaropatia aterosclerotica	1
Valvola Ao bicuspid	20	Cardiomiopatia ipertensiva	1
Distrofia calcifica	17	Cardiomegalia	1
Diabete	14	Sdr del cuore ipoplastico	1
Pregressa E	12	Dilatazione AAA	1
RAA o valvulopatia reumatica	12	Trapianto cardiaco	1
Neoplasia maligna	12	V Ao congenitamente malformata	1
HCV+	7	Bypass aorto-bifemorale	1
Fumatori	7	Bypass femoro-popliteo	1
Cardiomiopatia dilatativa	6	Insufficienza venosa AaII	1
Insufficienza renale	5	Device assistenza Vsn Novacor	1
PVM	4	Sdr Steven Johnson	1
Ictus cerebri	4	Artrite reumatoide	1
BAV	4	Dermatopolimiosite	1
BPCO	4	Sdr Marfan	1
Potus	4	Ipertensione polmonare	1
HBV+	3	Meningite	1
Cardiopatìa ischemica cronica	3	Ustioni II grado	1
Fibrillazione atriale	3	Storia distress respiratorio	1
Portatore Pacemaker	3	Politraumatizzato	1
Sdr anticorpi antifosfolipidi	3	Tiroidite di Hashimoto	1
Cirrosi epatica	3	Tireopatia autoimmune	1
Ex fumatori	3	Diverticolosi	1
Ex tossicodipendente	3	Tossicodipendente	1
HIV+	2	Ex etilista	1
Cardiomiopatia ipertrofica	2	Sdr Wallenberger	1
IMA	2	Sdr Little	1
Vasculopatia carotidea	2	TEA	1
Arteriopatia obliterante AaII	2	IDDM	1
DIV congenito	2	DPM	1
Soffio preesistente	2	DRV	1
Piastrinopenia	2	DOP	1
B talassemia	2	Intervento Fogarty AaII	1
Ipotiroidismo	2	Aortoprotesi spalle	1
Intervento odontoiatrico	2	Grave parodontopatia	1
MGUS	2		

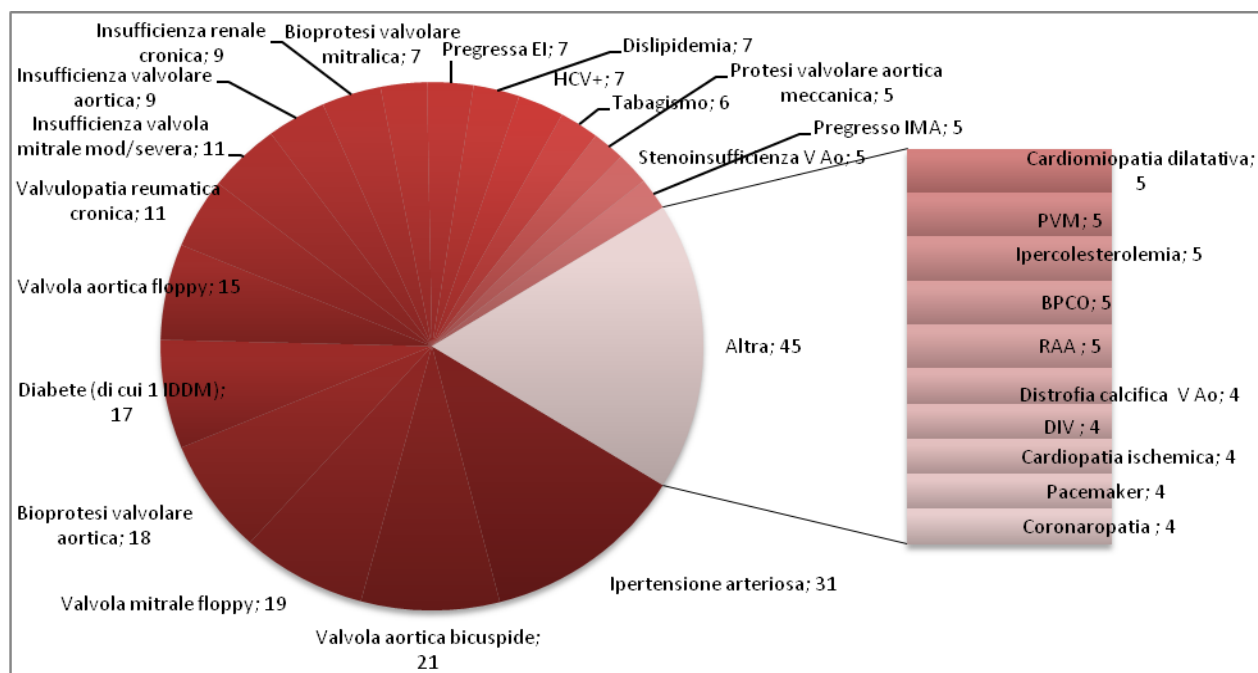


Grafico 1- Condizioni cardiache predisponenti e comorbidità sistemiche dei 177 reclutati.

Nei Grafici 2 e 3 si evidenzia separatamente la prevalenza delle condizioni cardiache predisponenti e dei fattori sistemici più frequentemente riscontrati nel campione.

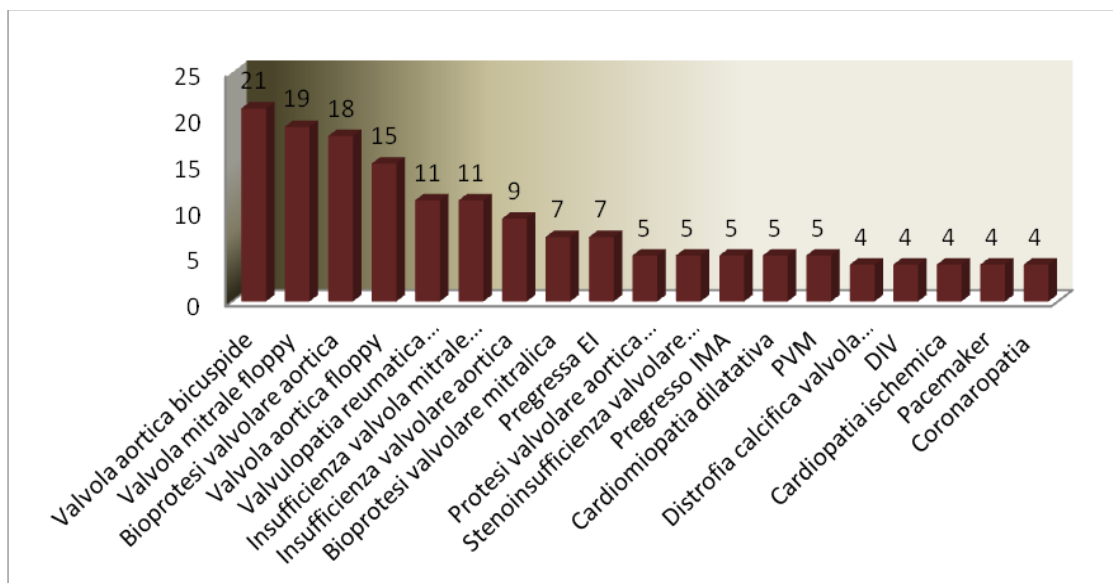


Grafico 2- Condizioni cardiache predisponenti.

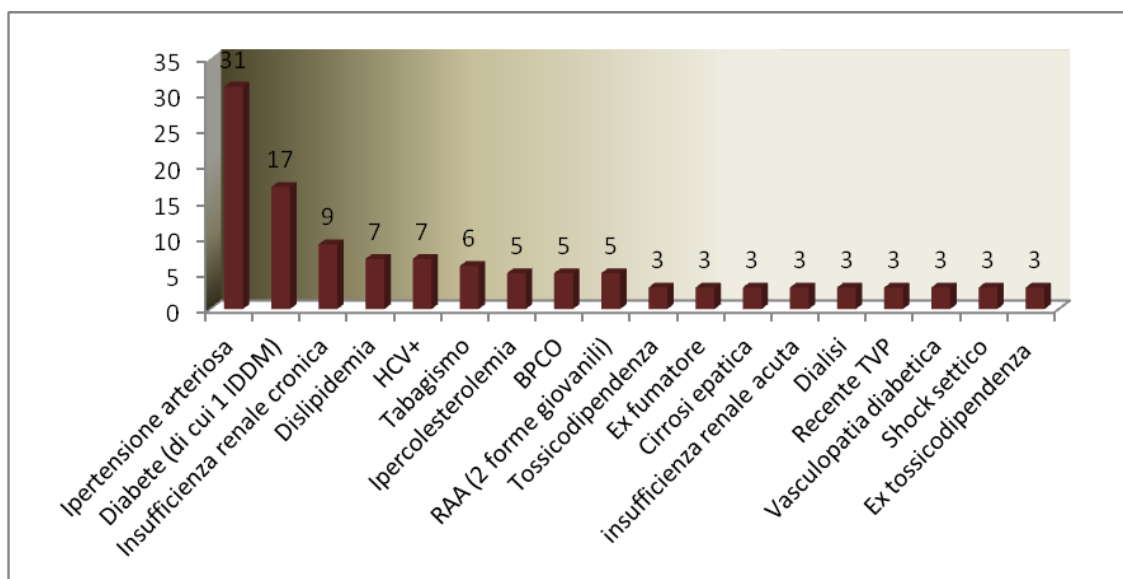


Grafico 3- Comorbidità sistemiche e fattori predisponenti.

Va evidenziato che sul totale di 177 casi, 141 pazienti presentavano compresenza di fattore anatomico predisponente cardiaco e almeno un cofattore. Si è poi proceduto alla stratificazione dei fattori predisponenti cardiaci secondo la classificazione AHA del 1997 in condizioni a rischio elevato (H-HIGH) di sviluppare EI, moderato (M-MODERATE) e trascurabile (N-NEGLIGIBLE). (Tabella 15).

Tabella 15- Stratificazione delle condizioni cardiache predisponenti secondo la classificazione dell'AHA dl 1997 dei 177 reclutati.

	CONDIZIONI CARDIACHE PREDISponentI	
H	Bioprotesi valvolare aortica	21
	Bioprotesi valvolare mitralica	7
	Pregressa EI	7
	Protesi valvolare aortica meccanica	5
	Protesi valvolare mitralica meccanica	1
	Int correzione TOOF < 1 anno	1
	Homograft polmonare per DORV	1
M	Valvola aortica bicuspid	21
	Valvola mitrale floppy	19
	Valvola aortica floppy	15
	Valvulopatia reumatica cronica	11
	Distrofia calcifica valvola aortica	4
	DIV	4
	Distrofia calcifica valvola mitrale	2
	Trapianto cardiaco	2
	Cardiomiopatia ipertrofica	2
	Anuloectasia aortica	1
	Ectasia aorta ascendente	1
	Valvola Ao congenitamente malformata	1
	Calcificazioni anulus mitralico	1
N	Pregresso IMA	5
	Cardiomiopatia dilatativa	5
	PVM	5
	Cardiopatía ischemica	4
	Pacemaker	4
	Coronaropatia	4
	FA	3
	Blocco AV	3
	Cardiomegalia	3
	Device assistenza Vsn a liv.addominale	1
	Episodi ripetuti HF	1
	Dilatazione ventricolo sn	1
	Cardiopatía ipertensiva	1
	Triplo bypass aorto coronarico	1

In 36 casi non è stata rilevata condizione predisponente cardiaca alcuna (Tabella 16).

Dei 141 pazienti con condizioni cardiache predisponenti, 41 presentavano un condizione ad alto rischio per EI mentre 86 medio, 14 trascurabile, secondo la classificazione AHA del 1997.

I pz deceduti appartenevano prevalentemente, sia in valore assoluto che maggiormente relativo, al gruppo considerato ad alto rischio, mentre i deceduti negli altri gruppi presentavano gravi condizioni sistemiche generali (non in relazione diretta con l'EI).

Si è proceduto poi a rilevare la compresenza di più condizioni predisponenti cardiache nello stesso soggetto e a stratificare queste ultime in base alle suddette categorie di rischio.

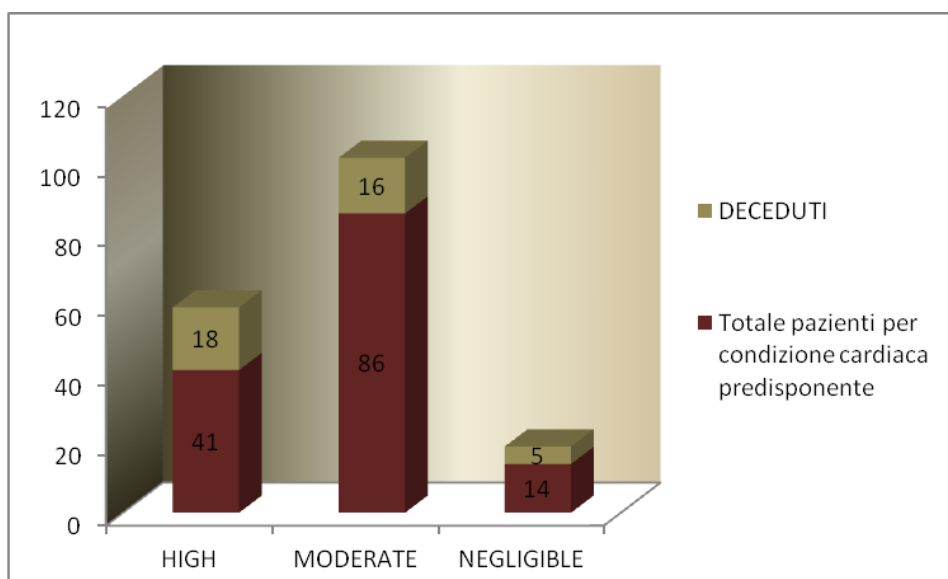


Grafico 4 – Mortalità stratificata rispetto alla gravità della condizione cardiaca predisponenti all'EI in base alla classificazione AHA 1997.

Tabella 16- Condizioni cardiache predisponenti ed eventuale compresenza di più condizioni nei 141 fra i 177 reclutati.

PREDISPOSIZIONI CARDIACHE CLASSIFICATE IN "HIGH, MODERATE O NEGLIGIBLE RISK" SECONDO AHA 1997	numero pazienti
1 MODERATE	70
1 HIGH	29
1 NEGLIGIBLE	12
1 MODERATE + 1 NEGLIGIBLE	8
1 MODERATE+1 MODERATE	7
1 HIGH + 1 MODERATE	5
1 HIGH+1 HIGH	4
1 HIGH + 1 NEGLIGIBLE	2
1 NEGLIGIBLE+1 NEGLIGIBILE	2
1 MODERATE + 1 NEGLIGIBLE+1 NEGLIGIBILE	1
1 HIGH+1 HIGH+1 HIGH	1

Particolare attenzione è stata posta nel rilevare l'eventuale compresenza di più condizioni cardiache predisponenti, stratificate secondo le linee guida AHA del 1997, tra i pazienti deceduti (Tabella 17).

Tabella 17 - Condizioni cardiache predisponenti ed eventuale compresenza di più condizioni nei pazienti deceduti.

PREDISPOSIZIONI CARDIACHE CLASSIFICATE IN "HIGH, MODERATE O NEGLIGIBLE RISK" SECONDO AHA 1997 NEI PZ DECEDUTI	numero pazienti
1 MODERATE	11
1 HIGH	10
1 MODERATE + 1 NEGLIGIBLE	4
1 NEGLIGIBLE	4
1 HIGH + 1 MODERATE	4
1 HIGH+1 HIGH	2
1 MODERATE+1 MODERATE	1
1 HIGH + 1 NEGLIGIBLE	1
1 NEGLIGIBLE+1 NEGLIGIBILE	1
1 HIGH+1 HIGH+1 HIGH	1

Abbiamo in seguito analizzato le comorbidità e fattori di rischio sistemici suddividendoli in base alla categoria di condizioni predisponenti cardiache (H, M, N), che sono compresenti considerando dapprima il totale dei pazienti (Tabelle 18, 19 e 20), poi relativamente ai soli pazienti deceduti (Tabelle 18 bis, 19 bis e 20 bis).

Tabella 18 - Comorbidità e fattori di rischio sistemici associati a condizioni cardiache predisponenti di grado elevato.

COMORBIDITA' NEI PAZIENTI CON CONDIZIONI CARDIACHE PREDISPONENTI DI LIVELLO HIGH	
CIRROSI EPATICA	3
HCV+	2
SHOCK SETTICO IN SEGUITO A LAPAROTOMIA PER DEISCENZA ANASTOMOSI MESOGASTRICA DOPO GASTRORESEZIONE	1
DIABETE	4
LNHD, CICLI CT RIPETUTI	1
TROMBOEMBOLIA POLMONARE	1
DIVERTICOLOSI	1
IPERTENSIONE	5
INSUFFICIENZA RENALE CRONICA	2
BPCO	1
ARTERIOPATIA OBLITERANTE AAIL	1
MGUS	1
RECENTE INTERVENTO ODONTOIATRICO	1
ASMA BRONCHIALE	1
ANEMIA	1
EX IVDU	1
DISLIPIDEMIA	1
TABAGISMO	1
RAA GIOVANILE	2
TABAGISMO PREGRESSO	1

Tabella 19 – Comorbidità e fattori di rischio sistemici associati a condizioni cardiache predisponenti di grado moderato.

COMORBIDITA' NEI PAZIENTI CON CONDIZIONI CARDIACHE PREDISPONENTI DI LIVELLO MODERATO			
IPERTENSIONE ARTERIOSA	11	PIASTRINOPENIA	1
DISLIPIDEMIA	4	SDR MARFAN	1
DIABETE MELLITO	2	HIV+	1
MIELODISPLASIA	2	MENINGITE	1
SDR DA AC	2	ETEROPLASIA POLMONARE (AMARTOMA)	1
ANTIFOSFOLIPIDI	2	PREGRESSO LNHD	1
RAA	2	PREGRESSA RESEZIONE GASTRICA PER K	1
TOSSICODIPENDENTE	2	PREGRESSA EMICOLECTOMIA PER INFARTO	1
EX TOSSICODIPENDENTE	2	PREGRESSA EMICOLECTOMIA PER K COLON	1
INSUFFICIENZA RENALE CRONICA	2	β TALASSEMIA	1
TABAGISMO	2	USTIONI II ° ESTESE	1
POTUS	2	OBESITA'	1
SOSPETTA ARTERITE DI HORTON	1	ICTUS CEREBRI	1
LUNGODEGENTE	1	PREGRESSO INT PER ANEURISMA CEREBRALE	1
EPA	1	NEUROLUE	1
K RETTALE	1	RECENTE ASPORTAZIONE K INTESTINALE	1
IRA	1	PREGRESSO MELANOMA	1
PANSIEROSITE	1	IPOTIROIDISMO	1
VASCULOPATIA DIABETICA, GANGRENA ARTO INF	1	TIROIDITE DI HASHIMOTO	1
TVP	1	TIREOPATIA AUTOIMMUNE	1
CID	1	PREGRESSA OSTEOSINTESI	1
ASMA BRONCHIALE	1	SDR STEVEN JOHNSON	1
ARDS	1	SEVERA PARODONTOPATIA	1
β TALASSEMIA ETEROZIGOTE	1	INSUFFICIENZA VENOSA AAIL	1
AR	1		

Tabella 20 - Comorbidità e fattori di rischio sistemici associati a condizioni cardiache predisponenti di grado trascurabile.

COMORBIDITA' NEI PAZIENTI CON CONDIZIONI CARDIACHE PREDISPONENTI DI LIVELLO NEGLIGIBILE	
IPERTENSIONE ARTERIOSA	3
INSUFFICIENZA RENALE CRONICA	2
DIABETE	2
ADENOC. PROSTATICO CON META OSSEE	1
MORBO DI PARKINSON	1
TOSSICODIPENDENTE	1
HBV+	1
HCV+	1
EMODIALISI DA 20 AA	1
SDR DI LITTLE	1
BPCO	1
VASCULOPATIA DIABETICA	1
OBESITA'	1
EPISODI DI EPA RIPETUTI	1
EPISODI DI CHF	1
EX POTUS	1

Tabella 18 bis - Comorbidità e fattori di rischio sistemici associati a condizioni cardiache predisponenti di grado elevato relativi ai pazienti deceduti.

COMORBIDITA' NEI PAZIENTI CON CONDIZIONI CARDIACHE PREDISPONENTI DI LIVELLO HIGH DECEDUTI	
DIABETE	4
CIRROSI EPATICA	3
IPERTENSIONE	3
HCV+	2
INSUFFICIENZA RENALE CRONICA	2
SHOCK SETTICO IN SEGUITO A NUOVA LAPAROTOMIA PER DEISCENZA ANASTOMOSI MESOGASTRICA DOPO GASTRORESEZIONE	1
LNHD, CICLI CT RIPETUTI	1
TROMBOEMBOLIA POLMONARE	1
DIVERTICOLOSI	1
BPCO	1
ARTERIOPATIA OBLITERANTE AAIL	1
MGUS	1
RECENTE INTERVENTO ODONTOIATRICO	1
ASMA BRONCHIALE	1
ANEMIA	1
EX IVDU	1
DISLIPIDEMIA	1
TABAGISMO	1

Tabella 19 bis - Comorbidità e fattori di rischio sistemici associati a condizioni cardiache predisponenti di grado moderato relativi ai pazienti deceduti.

COMORBIDITA' PAZIENTI CON CONDIZIONI CARDIACHE PREDISPONENTI DI LIVELLO MODERATO DECEDUTI	
SOSPETTA ARTERITE DI HORTON	1
LUNGODEGENTE	1
DIABETE MELLITO	1
EPA	1
K RETTALE	1
IRA	1
PANSIEROSITE	1
VASCULOPATIA DIABETICA, GANGRENA PIEDE	1
TVP	1
MIELODISPLASIA	1
SDR DA AC ANTIFOSFOLIPIDI	1
CID	1
IPERTENSIONE ARTERIOSA	1
ASMA BRONCHIALE	1
ARDS	1
β TALASSEMIA ETEROZIGOTE	1
AR	1
PIASTRINOPENIA	1
POTUS	1
NEUROLUE	1
INSUFFICIENZA RENALE CRONICA	1
PREGRESSA EMICOLECTOMIA PER INFARTO INTESTINALE	1

Tabella 20 bis - Comorbidità e fattori di rischio sistemici associati a condizioni cardiache predisponenti di grado trascurabile relativi ai pazienti deceduti.

COMORBIDITA' PAZIENTI CON CONDIZIONI CARDIACHE PREDISPONENTI DI LIVELLO NEGLIGIBILE DECEDUTI	
ADENOC. PROSTATICO CON META OSSEE	1
MORBO DI PARKINSON	1
TOSSICODIPENDENTE	1
HBV+	1
HCV+	1
INSUFFICIENZA RENALE CRONICA	1
EMODIALISI DA 20 AA	1
SDR DI LITTLE	1
DIABETE	2
BPCO	1

In tabella 21 sono riportate comorbidità e fattori di rischio sistemici relativi ai pazienti che non presentavano condizione predisponente cardiaca alcuna; in Tabella 22 invece sono elencati i fattori di rischio sistemici relativi ai soli pazienti deceduti appartenenti al suddetto gruppo.

Tabella 21 - Comorbidità e fattori di rischio sistemici in assenza di condizioni cardiache predisponenti.

COMORBIDITA' E FATTORI DI RISCHIO SISTEMICI	
IPERTENSIONE	12
DISLIPIDEMIA	7
DIABETE + IPERTENSIONE	4
TABAGISMO	3
NEFROPATIA (DI CUI UN DIALIZZATO PER IRA)	3
DIABETE	3
PREGRESSO TABAGISMO	2
HCV+	2
EX TOSSICODIPENDENTE	1
EX POTUS	1
BPCO	1
ARTERIOPATIA AAII	1
PREGRESSO TEA	1
NEUROPATIA E RETINOPATIA DIABETICA	1
PREGRESSI EVENTI ISCHEMICI CEREBRALI CON SDR WALLEMBERG	1
MGUS	1
ULCERE DISTROFICHE AAII	1
ANEMIA SIDEROPENICA	1
ANEURISMA AORTA ADDOMINALE	1
IPOTIROIDISMO	1
AR	1
RAA	1
LNHD PREGRESSO	1
POLITRAUMA	1
HIV+	1
HBV+	1
LMA	1
TRAPIANTO MIDOLLO OSSEO	1
GVHD	1
PREGRESSA ASPERGILLOSI POLMONARE	1

Tabella 22 - Comorbidità e fattori di rischio sistemici in assenza di condizioni cardiache predisponenti relativi ai pazienti deceduti.

COMORBIDITA' E FATTORI DI RISCHIO SISTEMICI PZ DECEDUTI	
TVP SAFENA	1
FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA, TRAPIANTATO POLMONE	1
PREGRESSO LHD, INSUFF RENALE ACUTA, EMODIALSI	1
PREGRESSO BYPASS AORTO-BIFEMORALE, TROMBOFLEBITE SU CVC	1
MENINGITE, SHOCK SETTICO	1
EX POTUS	1

Gli organismi responsabili dell'EI dei 177 casi, sono stati identificati in soli 60 casi (19 dei quali poi deceduti), e sono riportati in Tabella 23. Di questi il 20 (il 30%) sono fisiologicamente residenti nell'orofaringe. Sono stati inoltre specificati i patogeni riscontrati nei pazienti deceduti.

Tabella 23 –Organismi responsabili identificati.

ORGANISMI PATOGENI IDENTIFICATI	SPECIE	Tot. Pz	Deceduti
STAFILOCOCCI	Staph. Aureus	9	5
	(Non nota)	1	1
	Staph. Warneri	1	
	Staph. Hyicus	1	
COCCHI GRAM + (non specificati)	(Non nota)	5	
STREPTOCOCCI " ORALI"*	Str. Mitis	4	
	Str. Sanguinis	3	
	Str. Viridans	2	
	Str. Mutans	1	
	Str. Oralis	1	
	Str. Sanguis	1	
	Str. α-emolitico	1	
	Str. Constellatus	1	1
"PNEUMOCOCCI"*	Str. Pneumoniae	2	1
"PIOGENICI"*	Str. Agalactiae	1	1
	Str. Acidominimus	1	1
"VARI"*	Str. Bovis	3	
"FECALI"* (non specificati)	(Non nota)	3	
ENTEROCOCCI	E. Faecalis	4	2
ESCHERICHIA	E. Coli	2	
TREPONEMI	Tr. Pallidum	1	1
KLEBSIELLE	K. Pneumoniae	1	
PSEUDOMONAS	P. Aeruginosa	3	1
ASPERGILLUS	A. Fumigatus	4	2
CANDIDA	C. Parapsilosis	1	
	C. Albicans	1	
CORYNEBACTERIUM	C. Striatum	1	
	(non specificati)	2	2
EI FUNGINA			
Sospetto di E micotica + batterica	Candida + Acinetobacter	1	1

*Secondo la classificazione di Jones (1978).

Sui 177 casi considerati, in soli due casi l'anamnesi è risultata positiva per interventi odontoiatrici nei tre mesi precedenti l'evento patologico; in questi due casi specifici l'agente patogeno non è stato individuato con precisione e dall'anamnesi risultava essere stata somministrata la profilassi antibiotica.

Solo di 26 pazienti è stato reperito materiale radiografico o visite odontoiatriche che ci hanno consentito di stabilire con certezza lo stato di salute del cavo orale: 5 pazienti apparivano sani dal punto di vista delle patologie infettive del cavo orale, 21 pazienti presentavano condizione patologica, in particolare 11 erano affetti da parodontopatia e 10 sia da parodontopatia che da periodontite apicale. Non è stato rilevato in alcun caso presenza di sola periodontite apicale. Tra i 21 soggetti in stato di non salute del cavo orale, 2 casi hanno presentato EI da patogeni presenti a livello del cavo orale in assenza anamnistica di cure odontoiatriche, e quindi le batteriemie responsabili dell'EI non erano provocate da interventi.

Database 2 (Gruppo Casi 2)

Sono stati arruolati 70 pazienti, 21 donne e 49 uomini, ricoverati nella UOC di Malattie Infettive e Tropicali dell'AOP.

L'età media è di $59 \pm 17,6$ anni; mediana 63. Il rischio per età, calcolato con un intervallo di confidenza al 95% è tra i 53.9 ed i 62 anni.

Nella Tabella 24 sono riportate le condizioni predisponenti cardiache riscontrate nei pazienti; nella Tabella 25 sono invece elencate tali condizioni relative ai 4 pazienti deceduti. Nelle Tabelle 26 e 27 è riportata la compresenza di fattori predisponenti cardiaci, rispettivamente nel totale dei pazienti e nei 4 pazienti incorsi nell'exitus.

Le sedi colpite erano la valvola aortica (protesica o nativa) in 38 casi, la mitralica (protesica) in 27 (in due casi vi era l'interessamento contemporaneo di valvola mitrale e aortica), la valvola tricuspide in 6 casi, il poli inferiore di un DIV in un caso.

Quattro delle 38 endocarditi valvolari aortiche erano insorte su valvola aortica bicuspidale, due delle endocarditi su valvole mitraliche erano insorte su mitrali con prolasso.

6 endocarditi erano insorte su bioprotesi aortiche, 4 su protesi meccaniche (2 aortiche e 2 mitraliche), 1 in DIV.

Tabella 24 - Prevalenza dei fattori cardiaci predisponenti, stratificati secondo la classificazione AHA del 1997, nei 70 casi arruolati.

	CONDIZIONI CARDIACHE PREDISPONENTI	
H	Bioprotesi valvolare aortica	8
	Protesi valvolare aortica meccanica	2
	Protesi valvolare mitralica meccanica	2
	Pregressa EI	2
M	Stenosi valvola aortica non reumatica	6
	Valvola aortica bicuspid	4
	DIV	2
	Cardiomiopatia ipertrofica	2
	PVM con insufficienza valvolare	2
	Esiti di commissurotomia valvola aortica	1
N	Pacemaker	3
	FA	3
	Cardiomiopatia dilatativa	1
	DIA riparato chirurgicamente	1
	PVM	1
	Defibrillatore impiantabile in sede da 60 gg	1

Nel campione di 70 pazienti, 34 non presentavano fattore di rischio cardiaco all'EI, 36 presentavano i seguenti fattori: 8 bioprotesi, 6 stenosi valvola aortica non reumatica, 4 VAB, 4 protesi meccaniche, 3 pacemaker, 3 FA, 2 endocarditi pregresse, 2 prolasso della valvola mitrale, 2 cardiopatie ipertrofiche e 1 cardiomiopatia.

Tabella 25 - Prevalenza dei fattori cardiaci predisponenti nei pazienti deceduti.

CONDIZIONI CARDIACHE PREDISponentI PZ DECEDUTI	N Pz
Protesi valvolare mitralica meccanica	2
Bioprotesi valvolare aortica	1
Pacemaker	1
Valvola aortica bicuspidale	1
Protesi valvolare aortica meccanica	1
Protesi aorta ascendente	1

Il grafico 5 mostra la mortalità stratificata in base alla categoria di rischio (AHA 1997) e si riferisce ai 36 pazienti del Gruppo Casi 2 che presentavano fattori di rischio cardiaco allo sviluppo di EI.

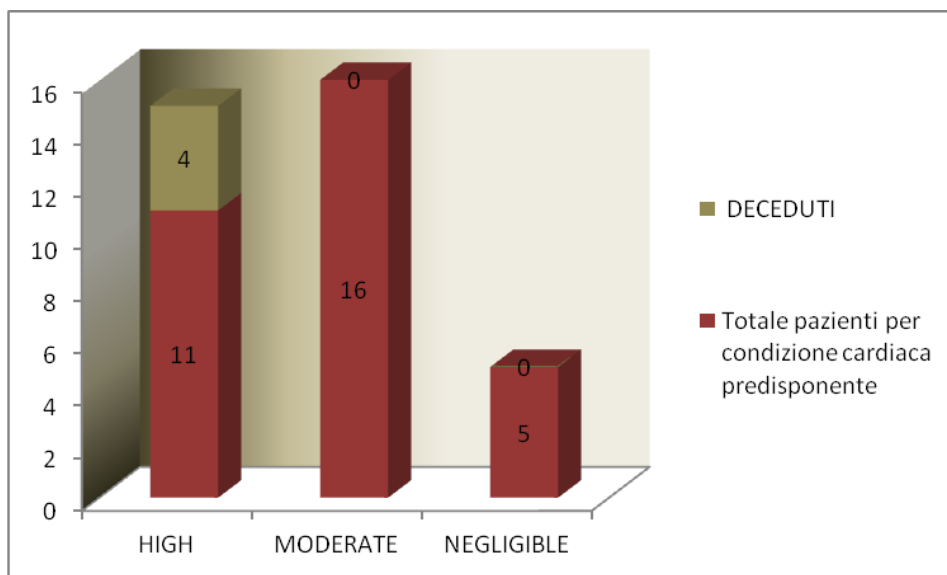


Grafico 5 – Mortalità stratificata in base alla categoria di rischio (AHA 1997)

Nel Gruppo 2 l'exitus si è verificato esclusivamente nei pz ad alto rischio, cioè coloro che, secondo l'AHA 2007 avrebbero dovuto eseguire profilassi in occasione di manovre odontoiatriche in quanto in questa categoria di soggetti l'andamento dell'EI tende ad avere prognosi infausta. I nostri dati avvalorano in modo inequivocabile questa ipotesi.

In Grafico 6 sono riportate le sedi colpite da EI, il cuore sinistro è stato soggetto allo sviluppo di EI nel 90% dei casi, in soli due casi si è riscontrata EI che affliggesse contemporaneamente due valvole cardiache (aortica e mitrale). In 40 casi è stata rilevata la misurazione delle vegetazioni endocarditiche, con un diametro medio di 14,5 mm; la più piccola vegetazione misura 4 mm, la maggiore 30 mm.

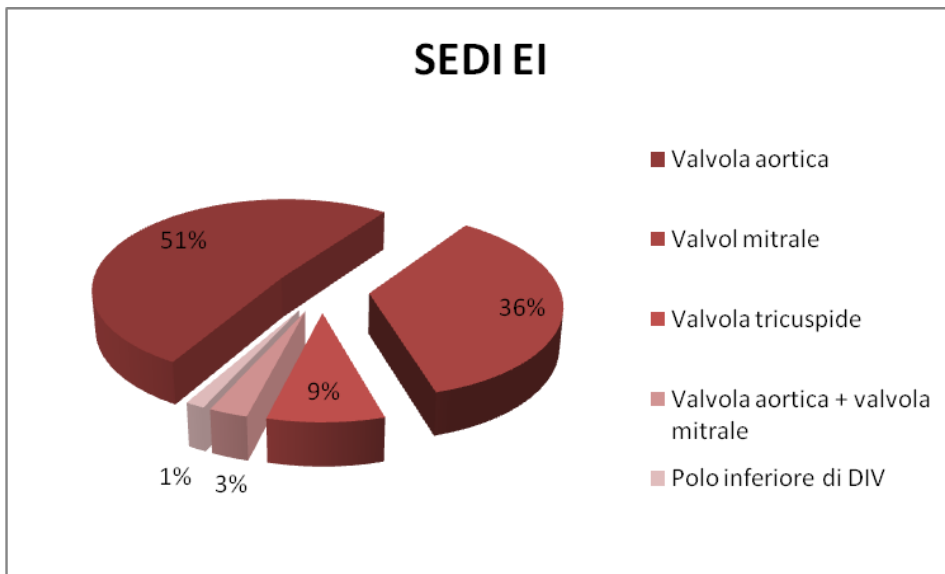


Grafico 6 - Sedi colpite da EI.

Dei 70 pazienti 15 non avevano nessuna comorbidità e 55 una o più comorbidità.

In Tabella 26 e 27 vengono illustrate le comorbidità sistemiche, eventuali degenze ospedaliere recenti e fattori di rischio comportamentali, quali potus, l'uso di droghe endovenose o tabagismo; rispettivamente per il totale dei pazienti arruolati nello studio e nei casi andati incontro a decesso.

In Tabella 28 sono riportate le eventuali procedure invasive alle quali sono stati sottoposti i pazienti nei 180 giorni precedenti la data ricovero presso la UOC di Malattie Infettive e Tropicali dell'AOP. E' stata riportata la somministrazione di profilassi antibiotica pre-procedurale quando effettuata.

Tabella 26 - Comorbidità sistemiche e fattori predisponenti nei 70 pz.

ANAMNESI: COMORBIDITA', COMPORTAMENTI A RISCHIO, TERAPIE IN ATTO	
Ospedalizzazione recente	18
HCV+	16
Terapia antiaggregante	15
Diabete	11
Terapia anticoagulante	10
IVDU	10
HBV+	4
HIV+	3
Terapia immunosoppressiva	3
Diverticolosi	2
Ex IVDU	1
Cirrosi epatica	1
Ipertensione arteriosa	1
Epatite cronica etanolica	1
Ex potus	1
Pregressa TVP	1
Pregresso meningocele	1
Episodi di Eritema Nodoso	1
K prostata	1
Pregresso K mammella	1
IPA	1
Spondilite anchilosante	1
Episodi ripetuti di EPA	1
Polmonite basale sn	1
Insufficienza renale	1
Aneurisma aorta addominale	1
LNHD	1
K rene	1
Sepsi da Pneumococco recente	1
Infezione vie urinarie da Str. Agalactiae recente	1

Tabella 27 - Comorbidità sistemiche e fattori predisponenti relativi ai pazienti deceduti.

ANAMNESI: COMORBIDITA', COMPORTAMENTI A RISCHIO, TERAPIE IN ATTO PZ DECEDUTI	
TAO	3
TAGG	2
Ospedalizzazione recente	2
HCV+	1
Terapia immunosoppressiva	1

Tabella 28 – Procedure invasive.

RECENTI PROCEDURE INVASIVE	
Recente cura odontoiatrica (di cui 3 no profilassi)	4
Catetere venoso periferico	2
Endoscopia vie digestive (di cui 1 no profilassi)	2
Osteosintesi per frattura femore Δt 45gg	1
Recente procedura invasiva non specificata no profilassi	1
Recente posizionamento protesi ginocchio	1
Nefrectomia Δt 40gg con profilassi	1

Sono poi state analizzati tali fattori di rischio e le procedure invasive separatamente per le diverse condizioni cardiache predisponenti stratificate secondo la classificazione AHA del 1997 (Tabelle 29; 30, 30 bis; 31).

Nessun paziente che presentava fattori predisponenti cardiaci di livello “HIGH” è stato sottoposto a procedure invasive nei tre mesi precedenti il ricovero, 7 pazienti della categoria a rischio moderato hanno subito procedure invasive recenti, in particolare due di essi ha ricevuto cure odontoiatriche e in un solo caso è stata somministrata profilassi antibiotica. Vi è stata una sola procedura invasiva recente tra i pazienti con fattori di rischio cardiaci di livello trascurabile, consistente nel posizionamento di protesi ortopedica a livello del ginocchio.

Tabella 29 - Comorbidità e fattori di rischio relativi ai pazienti con condizioni predisponenti cardiache di livello elevato.

COMORBIDITA' E FATTORI DI RISCHIO	
TAGG	5
Ospedalizzazione recente	3
TAO	2
HCV+	2
Terapia immunosoppressiva	1

Tabella 30 - Comorbidità e fattori di rischio relativi ai pazienti con condizioni predisponenti cardiache di livello moderato.

COMORBIDITA' E FATTORI DI RISCHIO SISTEMICI	
Ospedalizzazione recente	6
TAO	4
TAGG	4
HBV+	2
Diabete	2
HCV+	1
IPA	1
Cirrosi epatica	1
Iipertensione	1
Pregressa TVP	1
Pregresso meningocele	1
Episodi di Eritema Nodoso	1

Tabella 30 bis – Procedure invasive alle quali si sono sottoposti i pazienti con condizioni cardiache predisponenti di livello moderato.

PROCEDURE INVASIVE RECENTI	
Recente cura odontoiatrica (1 caso profilassi)	2
Osteosintesi per frattura femore	1
Catetere venoso periferico	1
Recente procedura invasiva non specificata, con profilassi	1
Endoscopia vie digestive	1
Artroprotesi ginocchio	1

Tabella 31 - Comorbidità e fattori di rischio relativi ai pazienti con condizioni predisponenti cardiache di livello trascurabile.

COMORBIDITA' TRA I PZ CON CONDIZIONI CARDIACHE PREDISPONENTI LIVELLO NEGLIGIBLE	
Ospedalizzazione recente	2
TAO	2
Pregresso K mammella	1
K prostata	1
Diabete	1
HCV+	1
Episodi ripetuti EPA	1
Polmonite basale sn	1
Insufficienza renale	1

Per quanto riguarda i pazienti privi di condizioni cardiache di rischio per lo sviluppo di EI, sono di seguito riportate le comorbidità e fattori di rischio sistemici e le eventuali procedure invasive recenti (Tabella 32 e 32 bis). Sei pazienti senza fattori di rischio cardiaci, sono stati sottoposti a procedure invasive nei tre mesi precedenti, in particolare due pazienti hanno ricevuto cure odontoiatriche, senza chiaramente ricevere antibiotico profilassi: uno di essi ha sviluppato EI da germe facente parte della microflora orale.

Da sottolineare come nessun IVDU che ha sviluppato EI fosse portatore di anomalie cardiache.

L'emocoltura era disponibile per 64 pazienti e gli agenti patogeni, riportati in Tabella 33, sono stati individuati in 53 pazienti. In Tabella 34 sono riportate le eventuali terapie effettuate dai pazienti le cui emocolture sono risultate negative.

Tabella 32 – Comorbidità e fattori di rischio sistemici relativi ai pazienti privi di condizioni cardiache predisponenti (possono coesistere più fattori nello stesso soggetto).

COMORBIDITA' E FATTORI DI RISCHIO SISTEMICI	
HCV+	12
IVDU	10
Ospedalizzazione recente	7
TAGG	6
Diabete	5
HIV+	3
Terapia immunosoppressiva (di cui 1 per trapianto d'organo)	2
HBV+	2
Diverticolosi	2
Ex IVDU	1
LNHD	1
K renale	1
Spondilite anchilosante	1
Angiomiolipoma surrenalico	1
Sepsi da Pneumococco	1
Infezione vie urinarie da Str. Agalactiae	1
Aneurisma aorta addominale	1
TAO	1

Tabella 32 bis – Procedure invasive alle quali sono stati sottoposti i pazienti privi di fattori predisponenti cardiaci.

PROCEDURE INVASIVE RECENTI	
Recenti cure odontoiatriche (no profilassi)	2
Catetere venoso periferico	1
Nefrectomia 40gg prima (con profilassi)	1
Endoscopia vie digestive (no profilassi)	1
Recente intervento per stenosi uretrale	1

Tabella 33 – Organismi causa di EI identificati all'emocultura in 53 casi.

ORGANISMI PATOGENI IDENTIFICATI	SPECIE	Pz	Deceduti
STAFILOCOCCI Coagulasi +	Staph. Aureus	15	
Coagulasi -	Staph. Haemolyticus	2	
	Staph. Lungduniensis	2	
	(Non nota)**	1	
STREPTOCOCCI "ORALI"*	Str. Mitis	2	
	Str. Viridanti non specificati	4	
	Str. Mutans	1	
	Str. Oralis	1	
	Str. Sanguis	1	
	Str. Anginosus	1	
	Str. Gordonii	1	
"PNEUMOCOCCI"*	Str. Pneumoniae	1	
"FECALI"*	Str. Bovis	8	
GEMELLA	G. Morbillorum	1	1
ENTEROCOCCI	Ent. Faecalis	6	1
	Ent. Faecium	1	1
ESCHERICHIA	E. Coli	1	
PSEUDOMONAS	P. Aeruginosa	1	
ASPERGILLUS	A. Fumigatus	1	
CORYNEBACTERIUM	C. Striatum	1	
Emocolture positive multiple: Ent. Faecium + K. Pneumoniae + Ps. Aeruginosa		1	
* Secondo la classificazione di Jones (1978). ** "Non Staf. Epidermidis"			

Tabella 34 – Emocolture negative (11 casi sempre dopo terapia antibiotica empirica).

TERAPIA	Pz	Deceduti
Nessuna	6	
β – lattamici	2	
Chinolonici	1	
β - lattamici + chinolonici	1	
Terapia non nota	1	1

La verosimile origine dell'infezione è riportata in grafico 7.

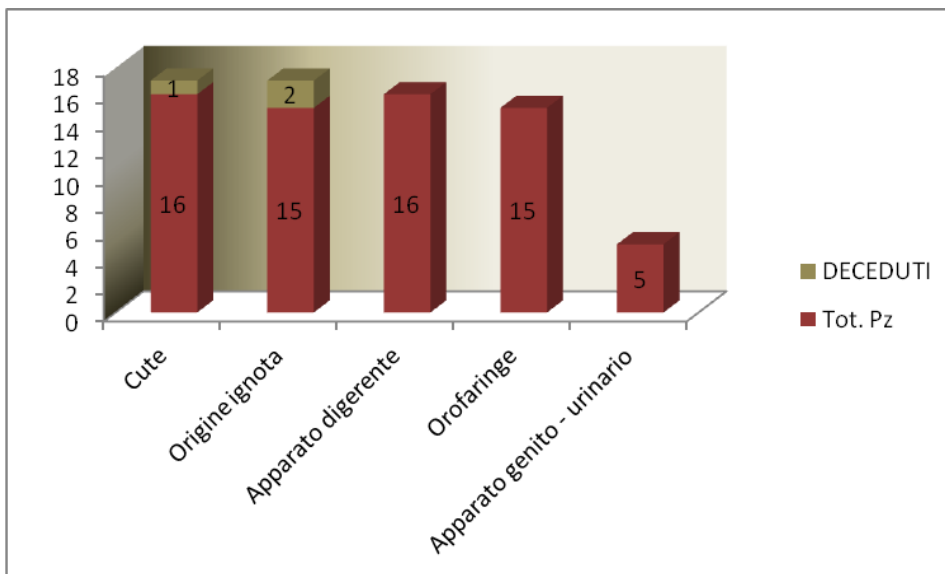


Grafico 7 – Verosimile origine del processo infettivo.

Sono stati analizzati in modo retrospettivo le condizioni di salute del cavo orale dei pazienti analizzando la documentazione radiografica e/o l'esame obiettivo per quei pazienti che erano afferiti agli ambulatori della Clinica Odontoiatrica dell'Azienda Ospedaliera Università degli Studi di Padova (Tabella 35, Grafico 8).

Sono stati applicati il Periapical Index di Orstavik e il Periodontal Index di Page & Eke.

Tra i 4 pazienti che erano stati sottoposti a cure odontoiatriche, in 3 casi non è stata somministrata antibiotico-profilassi ma in due casi questa non era indicata (secondo le linee guida AHA perché non era nota nessuna patologia cardiaca). Uno di essi ha sviluppato EI da batterio facente parte della microflora orale (*Str. Sanguis*), l'ortopantomografia di questo paziente non mostrava quadro patologico alcuno. Occorre tener presente che l'analisi dello stato di salute del cavo orale basato unicamente sugli esami radiografici inevitabilmente può comportare una sottostima della patologia, in quanto parodontiti lievi sono mal rilevate e affezioni che interessino i tessuti molli non sono identificabili.

Sono stati identificati 29 casi di parodontopatia, 2 casi di lesioni endodontiche e 26 casi di lesioni endoparodontali, mentre 13 risultavano sani.

Tabella 35 – Stato di salute del cavo orale dei pazienti affetti da EI.

STATO DI SALUTE CAVO ORALE	
Parodontopatia	29
Parodontopatia + lesioni endodontiche	26
Negativi	13
Lesioni endodontiche	2

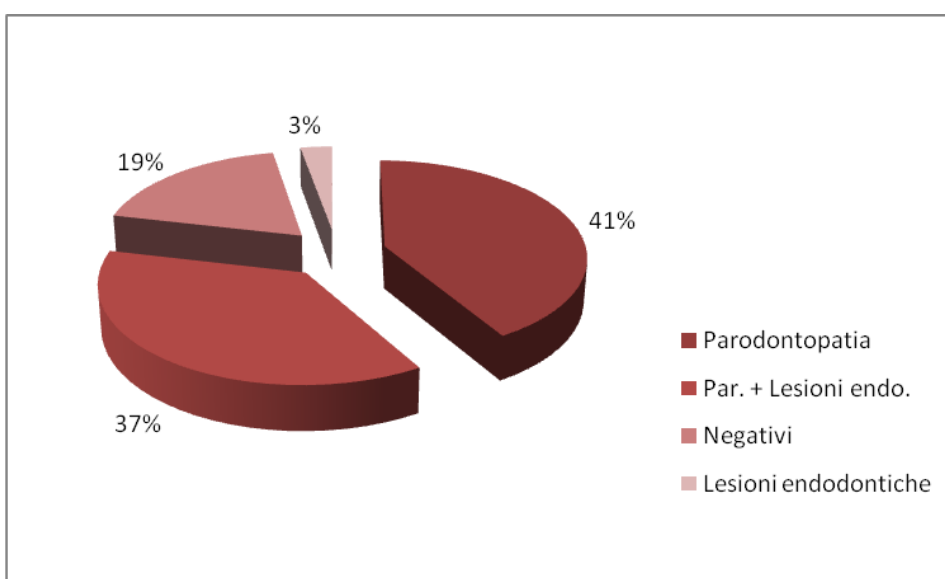


Grafico 8 - Stato di salute del cavo orale dei pazienti affetti da EI.

Confronto fra Gruppo Casi 2 e Gruppi Controllo

Gruppo Casi 2

Valutati i 70 membri di questo gruppo, secondo gli indici descritti nei Materiali e Metodi, 57 presentavano stato di patologia del cavo orale a fronte di 13 con stato di salute orale.

Gruppo Controlli 1 (Sani)

Il campione ottenuto era di 70 pz con età media 51.9 ± 15.3 (mediana 50), 46 erano maschi e 24 femmine.

Erano presenti lesioni di origine endodontica in 8 casi, parodontale in 17 e entrambe (endodontiche e parodontali o endoparodontali quando combinate nello stesso elemento dentario) in 13. Trentadue soggetti non presentavano patologie orali.

L'OR calcolato confrontando il Gruppo Casi Vs Gruppo Controlli 1 è stato del 3.692, con intervallo di confidenza tra 1.72 e 7.929, Sensibilità 0.8143 (CI 0.7077; 0.8881) e Specificità 0.4571 (CI 0.3457; 0.573), Potere Predittivo Positivo (Likelihood ratio) 1.5 (CI 1.177; 1.911), Potere Predittivo Negativo 0.406 (CI 0.234; 0.706).

Gruppo Controlli 2 (Pz con patologie cardiache)

Il campione di 50 persone presentava età media di 61.2 ± 13.4 (mediana 63) 38 maschi, 12 femmine.

Erano presenti lesioni di origine endodontica in 6 casi, parodontale in 19 e entrambe 19 (endodontiche e parodontali o endoparodontali quando combinate nello stesso elemento dentario). Sei casi non presentavano patologia orale.

L'OR calcolato confrontando il Gruppo Casi Vs Gruppo Controlli 1 è stato del 0.598, con intervallo di confidenza tra 0.21 e 1.699, Sensibilità 0.8143 (CI 0.7077; 0.8881) e

Specificità 0.12 (CI 0.0562; 0.238), Potere Predittivo Positivo (Likelihood ratio) 0.925 (CI 0.795; 1.077), Potere Predittivo Negativo 1.548 (CI 0.631; 3.794).

Gruppo Controlli 3 (Pz con patologie sistemiche)

L'età media del campione costituito da 70 persone era di 60.4 ± 13.7 (mediana 60.5) 36 maschi, 34 femmine.

Erano presenti lesioni di origine endodontica in 5 casi, parodontale in 30 e entrambe in 18 (endodontiche e paradontali o endoparodontali quando combinate nello stesso elemento dentario). Diciassette casi non presentavano patologia orale.

L'OR calcolato confrontando il Gruppo Casi Vs Gruppo Controlli 1 è stato del 1.406, con intervallo di confidenza tra 0.624 e 3.172, Sensibilità 0.8143 (CI 0.7077; 0.8881) e Specificità 0.2429 (CI 0.1575; 0.355), Potere Predittivo Positivo (Likelihood ratio) 1.075 (CI 0.904; 1.279), Potere Predittivo Negativo 0.765 (CI 0.403; 1.453).

Caso Clinico

In figura 1 riportiamo la TC in scansione assiale di un pz visitato presso gli ambulatori della Clinica Odontoiatrica dell'AOP, maschio, età 61 anni, diabetico, in TAO, emocultura negativa ma dopo terapia empirica con penicilline, endocardite a livello valvola aortica che ha sviluppato insufficienza valvolare, positivo per parodontopatia e lesioni parodontali; nonostante l'ascesso cerebrale nell'emisfero sinistro e l'ictus nel destro era presente, dal punto di vista neurologico, solo lieve parestesia dell'arto inferiore destro.

Il trattamento odontoiatrico è stato estrazione di 31 e 17 (incisivo centrale mandibolare di sinistra e secondo molare mascellare destro) la coltura microbiologica eseguita sui denti estratti e sul tessuto di granulazione è stata negativa.



Figura 1 – Esteso ascesso cerebrale in disseminazione embolica del processo infettivo, in paziente con EI in fase attiva



Figura 2 – Riscontro radiografico di marcata cardiomegalia, in paziente in fase di EI attiva.

G. DISCUSSIONE

Verranno di seguito discussi separatamente per maggior chiarezza i risultati relativi al Database 1 (Patologia Cardiovascolare) e al Database 2 (Malattie Infettive), e i risultati dell'analisi Caso Controllo.

Database 1

L'età media riscontrata tra i 177 pazienti è stata di $58 \pm 17,4$ anni simile ma leggermente superiore alla media individuata in letteratura per questo tipo di patologia. I fattori cardiaci predisponenti rilevati con maggior frequenza nel totale dei pazienti sono la VAB nell'11.9%, bioprotesi valvolare aortica nel 11.9% e valvola mitralica floppy, 10.7%. Se si considerano tutte le protesi valvolari, meccaniche o biologiche, della aortica e della mitrale assieme, la prevalenza è del 19.2%.

Tra i pazienti con predisposizioni associate a rischio elevato (41 casi), il 43.9% sono andati incontro ad exitus. Tale risultato concorda con le attuali linee guida dell'AHA che considera i portatori di protesi valvolari a rischio elevato di sviluppare EI a esito infausto.

La VAB è presente in corso di EI nel nostro campione nell'11.9% del totale dei pazienti mentre costituisce il 24.4% delle condizioni rilevate tra gli 86 pz nel gruppo a rischio moderato (secondo la classificazione AHA).

Nonostante l'età media sia elevata nel campione esaminato, la prevalenza di distrofia calcifica senile è ridotta al 2.3% dei casi. Questo valore potrebbe essere alterato dal fatto che contrariamente a quanto avviene allo stato attuale, fino a pochi anni fa l'anziano non era operato dal cardiocirurgo. Dai dati presenti attualmente in letteratura, si evince invece che la cardiocirurgia può giovare moltissimo anche dopo gli ottant'anni ¹¹⁷.

Tra il gruppo di pazienti (14 casi) considerati a rischio trascurabile di sviluppare EI, cioè rischio pari a quello della popolazione generale, il decesso si è verificato nel 35.7% dei pazienti, tuttavia spesso era presente grave compromissione sistemica.

E' stata poi calcolata la prevalenza di comorbidità sistemiche associata ai casi: la più frequentemente osservata è l'ipertensione arteriosa nel 17.5% e tuttavia, il ruolo di tale comorbidità nella patogenesi dell'EI non chiarita è in letteratura.

Però, vista l'età media più elevata della nostra casistica, esiste il rischio di bias nell'interpretazione di questo dato.

La seconda condizione riscontrata è il diabete nel 9.6% dei casi, la cui predisposizione allo sviluppo di processi infettivi è nota.

Seguono insufficienza renale cronica nel 5% dei casi, HCV (3.9%) e dislipidemia (3.9%), tabagismo (3.4%), questi ultimi due condizioni sono fattori di rischio noti per cardiopatie.

Il dato interessante è che sul totale di 177 casi, l'80% dei pazienti presentava compresenza di condizione cardiaca predisponente ed almeno una comorbidità sistemica nota. Questo suggerisce che l'EI si verifichi dove sono presenti assieme vari fattori predisponenti cardiaci e facilitanti sistemici.

Questo è l'orientamento attuale in letteratura e i nostri dati sembrano confortare questa ipotesi.

Si è quindi proceduto per questo motivo ad analizzare le comorbidità rilevate separatamente per i tre gruppi di rischio, con particolare attenzione nel valutare la presenza di comorbidità sistemiche nei gruppi contraddistinti da predisposizioni cardiache di livello moderato o trascurabile, al fine di comprendere il motivo del tasso di morbilità e di mortalità.

Nel gruppo di rischio elevato (41 casi), l'ipertensione arteriosa è la comorbidità sistemica più frequentemente rilevata (12.2%), seguita da diabete (9.7%), cirrosi epatica

(7.3%) e HCV (4.9%), reumatismo articolare acuto (4.9%) ed insufficienza renale cronica (4.9%). Nei pazienti deceduti la comorbidità riscontrata più frequentemente è stata il diabete, nel 22.2% dei casi, seguito da cirrosi epatica (16.7%) e ipertensione arteriosa (16.7%), HCV (11.1%) e insufficienza renale cronica (11.1%). Si può notare come vi sia una maggior prevalenza di più comorbidità sistemiche tra i pazienti deceduti rispetto al totale dei pazienti con condizioni cardiache contraddistinte da analoga severità.

Nel gruppo a rischio moderato (86 casi), è ancora l'ipertensione arteriosa la condizione più frequente, presente nel 12.8% dei pazienti, seguita da dislipidemia nel 4.6% dei casi e da numerose altre comorbidità, tra le quali nessuna supera una prevalenza del 2.3%. Per quanto concerne i pazienti deceduti, non è prevalente alcuna condizione rispetto alle altre, essendosi ognuna verificata in un solo paziente. E' importante sottolineare che benché alcune comorbidità non siano fortemente prevalenti nel campione, ciò non toglie che tra esse vi siano patologie di severità tale da essere considerate cofattori per lo sviluppo di EI, come Sindrome da anticorpi antifosfolipidi, CID, neoplasie maligne o ustioni molto estese e profonde che in letteratura sono associate ad un aumento significativo del rischio di sviluppare NBTE, e del rischio di portare ad exitus il paziente, indipendentemente dall'insorgenza di EI.

Nel gruppo contraddistinto da condizioni cardiache predisponenti di rischio assimilabile alla popolazione generale (14 casi), le comorbidità sistemiche rilevate sono state: ipertensione arteriosa nel 21,4% dei casi, insufficienza renale cronica (14.3%) e diabete (14,3%). Nei pazienti deceduti, come verificatosi per il precedente gruppo, nessuna comorbidità ha prevalso rispetto alle altre.

Si evidenzia anche in questo caso la presenza di cofattori importanti nella patogenesi dell'EI e nel portare all'exitus questi pazienti, come adenocarcinoma prostatico con metastasi ossee ed anamnesi positiva per trattamento emodialitico per 20 aa.

Infine, l'ultimo gruppo consiste nei pazienti privi di condizioni cardiache predisponenti, in cui tra le patologie sistemiche più frequenti troviamo ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete rispettivamente nel 33.3, 19.4 e 11.1% dei casi.

Si è poi proceduto alla classificazione delle specie microbiche rilevate in 53 pazienti: si evidenzia la presenza di streptococchi, nel 36.7% dei casi, analogamente a quanto veniva riportato in letteratura prima della fine degli anni '90.

Nell'intervallo di tempo che va dal 1994 al 2002, la prevalenza degli streptococchi era il 23.3% che fanno parte della microflora orale e degli stafilococchi il 11.7% per diventare, dal 2003 al 2010, rispettivamente il 13.3% e il 8.3%.

Questo è in accordo con i dati della letteratura che descrivono un cambio del trend che negli ultimi dieci anni che vede una diminuzione degli streptococchi e in minor misura degli stafilococchi, mentre le endocarditi fungine ammontano al 15% dei casi; queste però si presentano sempre in presenza di comorbidità molto gravi (trapianto di polmone, aspergillosi polmonare, politrauma).

Occorre notare come nella nostra casistica patologica gli organismi causa di EI che hanno portato a decesso siano: gli stafilococchi nel 31.6% dei casi, i miceti nel 21%, enterococchi nel 10.5% e gli streptococchi nel 5.3%. In un solo caso è stata descritta EI ad eziologia polimicrobica.

Per quanto riguarda l'importante tema della profilassi si evidenzia come un solo paziente riporti anamnesi positiva per intervento odontoiatrico, a fronte di 16 pazienti che hanno sviluppato EI a causa di patogeno risiedente nell'orofaringe.

Il limite nell'analizzare i dati di questo Gruppo, consiste nell'impossibilità di determinare in modo retrospettivo, lo stato di salute del cavo orale dei pazienti che lo compongono. Infatti solo in un numero limitato di casi si è potuto risalire agli esami radiografici e quindi arrivare a una anche parziale diagnosi dello stato del cavo orale.

Inoltre non si può risalire con certezza alla fonte orale della batteriemia in base al solo microrganismo rilevato, in quanto esso potrebbe essere presente in sito non usuale.

Nel 30% dei casi un batterio potenzialmente presente a livello del cavo è stato causa di EI.

In questo gruppo, la ricerca dello stato di salute del cavo orale ha portato al rinvenimento di documentazione radiografica di 26 pazienti, rivelando uno stato patologico orale in 21 di essi.

Non è tuttavia possibile considerare a priori come sani gli altri casi, in quanto non vi è stata la possibilità di effettuare una visita odontoiatrica che avrebbe potuto evidenziare lesioni limitate ai soli tessuti molli, non rilevabili all'esame radiografico, come gengiviti, parodontiti lievi o decubiti da protesi incongrue nei soggetti edentuli.

Database 2

L'età media dei 70 pazienti è di $59 \pm 17,6$ anni.

Le condizioni cardiache predisponenti riscontrate con maggior frequenza sono: bioprotesi valvolare aortica (11.4%) e stenosi non reumatica della valvola aortica (nell'8.6%) VAB (5.7%), protesi meccaniche mitraliche e aortiche (5.7%). E' importante notare come i decessi si siano verificati tra i soli pazienti che presentavano condizioni cardiache a rischio di prognosi infausta. Questi sono i pazienti infatti, secondo l'AHA (2007), che sono tuttora candidati a ricevere profilassi antibiotica in occasione di manovre chirurgiche, in quanto a rischio di morte se sviluppano EI.

Stratificando i pazienti in base alla severità di condizione cardiaca (11 pz ad alto rischio secondo la classificazione AHA 2007), si nota una maggiore presenza di infezione da HCV (18.2%), ma proprio gli IVDU, più esposti al contagio con il virus, tendono ad ammalarsi di EI indipendentemente da malformazioni cardiache.

Frequente nel gruppo ad alto rischio la terapia antiaggregante piastrinica (45.5%), TAO (18.2%) e terapia immunosoppressiva (9%). Un solo soggetto non presentava comorbidità o fattore di rischio associato sistemico alcuno.

Nel gruppo contraddistinto da rischio moderato (16 casi) di sviluppare esito avverso per EI, il 18.8% dei pazienti non presentavano comorbidità sistemica alcuna. Le condizioni più frequentemente riscontrate sono HBV e diabete, entrambe presenti nel 12,5% dei casi. Il 37,5% dei pazienti ha anamnesi positiva per recente ricovero ospedaliero. Le procedure invasive, nel 12,5% dei casi sono state trattamenti odontoiatrici recenti, per cui non è stata somministrata profilassi antibiotica, in accordo con le linee guida.

Nel gruppo di pazienti con fattori predisponenti cardiaci caratterizzati da rischio trascurabile (5 casi), le comorbidità sistemiche non mostrano prevalenza di alcuna di esse. Nel 40% dei casi l'anamnesi indica recente ospedalizzazione, e l'assunzione di

TAO in altrettanti pazienti. Unica procedura invasiva riportata in questo gruppo è il posizionamento recente di protesi al ginocchio.

Vi è infine un numero piuttosto elevato di pazienti colpiti da EI in assenza di condizioni cardiache predisponenti, che costituisce il 48.6% del totale dei pazienti.

Le comorbidità e fattori di rischio maggiormente riscontrati sono HCV nel 30.8%, l'uso di droghe endovenose nel 25.6% dei casi e a seguire diabete e HIV+ rispettivamente nel 12.8 e 7.7% dei pazienti. Le procedure odontoiatriche sono le manovre invasive recenti alle quali i pazienti si sono sottoposti maggiormente (nel 5,1% dei casi); vi sono poi altri 4 casi di manovre invasive, non riguardanti l'orofaringe.

Dal punto di vista microbiologico i risultati del nostro studio sono in linea con il trend attuale cui si assiste nei paesi industrializzati: la preponderanza dei casi di EI stafilococciche riscontrate nel 33.2% dei casi, in particolare da *Staphylococcus Aureus* responsabile da solo del 25% delle EI.

In nessun caso si sono evidenziati all'antibiogramma, ceppi particolarmente resistenti. Si nota inoltre una quota importante di EI causate da streptococchi fecali (*Streptococcus Bovis*), ed Enterococchi, insieme costituiscono il 24.9% delle emocolture positive, superiore alla media dei dati della letteratura.

Le emocolture sono risultate positive nel 75.5% dei casi.

Le EI streptococciche, in particolare da Viridanti orali ammontano al 33.2% delle emocolture positive. In un solo caso un paziente sottoposto a procedure odontoiatriche recenti ha sviluppato EI da *Streptococcus Sanguis*, egli non aveva assunto profilassi antibiotica, come suggerito dalle attuali linee guida, in quanto portatore di VAB.

Per quanto riguarda i decessi in questo gruppo, nessuno è dovuto a EI streptococcica; in un caso l'emocoltura è risultata negativa, in altri 2 casi l'EI era dovuta ad enterococchi e in uno a *Gemella Morbillorum*.

Si è notata una prevalenza di patologie del cavo orale pari all'81.4% del totale, parodontopatia moderata o severa in questi pazienti superiore rispetto alla popolazione generale, presente sola o associata a parodontite apicale nel 78.6% dei pazienti, compatibile, anche in assenza di procedure odontoiatriche, con la patogenesi dell'EI da patogeni risiedenti nel cavo orale. Nell'unico caso di EI causata da germe facente parte della microflora orale in paziente che aveva subito recenti cure odontoiatriche, l'ortopantomografia non rivela alcuna condizione patologica.

In pazienti con situazione di non salute del cavo orale, esiste una batteriemia costante di entità paragonabile a quella che avviene in seguito ad una estrazione dentaria ¹¹⁸.

Il rischio di batteriemia stimato spazzolando i denti 2 volte al giorno per un anno, potrebbe essere 154000 volte maggiore di una estrazione dentaria e durante la masticazione o l'igiene orale l'esposizione a batteriemia sarebbe 5.6 milioni di volte maggiore di una singola estrazione ¹¹⁸.

Il razionale delle linee guida è basato da più di 50 anni sull'opinione di esperti, e va inteso come il ragionevole tentativo di evitare l'insorgenza di una patologia potenzialmente fatale. Tali linee guida sono diventate con il passare degli anni vere e proprie consuetudini, sempre maggiormente dettagliate sul target dei pazienti cui era raccomandata la profilassi e sulle procedure per le quali dovesse essere somministrata. Dagli anni 90' tuttavia, il "mito della profilassi" cominciò ad essere messo in discussione, nel 1997 l'AHA stessa sosteneva il potenziale ruolo nella patogenesi delle EI di batteriemie quotidianamente prodotte durante le attività routinarie più che dall'episodica esposizione durante le manovre iatrogene. Così le linee guida redatte nel nuovo millennio, da parte dell'ESC, British Society of Cardiology e AHA portarono ad una riduzione delle indicazioni a ricevere la profilassi, in forza delle mancanti evidenze scientifiche che la supportano nell'uomo. Ultime in ordine temporale e come portata di rinnovamento sono le linee guida della NICE (National Institute for Health Clinical Excellence) introdotte in Gran Bretagna nel Marzo 2008, le quali non raccomandano la profilassi antibiotica per nessuna categoria di pazienti e una vasta gamma di procedure fra cui quelle odontoiatriche.

Anche quando si dia per scontata la correttezza nella scelta dell'antibiotico e dello schema terapeutico e la piena disponibilità del pz, bisogna in linea generale tener conto del fatto che l'efficacia della profilassi ha dei limiti: una EI può svilupparsi senza che si giunga a identificare una procedura diagnostica o terapeutica o uno stato morboso causa di batteriemie, come peraltro rilevato dall'analisi condotta nel nostro studio.

D'altro canto non è infrequente imbattersi in pz che ignoravano di essere portatori di cardiopatie, e quindi di essere stati bisognosi di profilassi. Un'altra limitazione consiste nel fatto che l'attività profilattica si esercita contro agenti patogeni la cui azione nella causalità dell'EI è prospettata solo in termini di probabilità. In realtà, se una terapia antibiotica può risultare efficace quando sia diretta contro un singolo e ben noto

microrganismo, minori diventano le probabilità di successo quando si tratti di batteriemie che possono essere sostenute da una gran varietà di germi, come nel caso di procedure che coinvolgono il cavo orale, colonizzato da più di 300 specie microbiche.

In questi casi la scelta dell'antibiotico è fatta in base a criteri di pura presunzione: che prevalga cioè un certo tipo di batteriemia in rapporto ad un certo focolaio o che alcuni ceppi batterici posseggano una maggior attitudine a dare batteriemie.

Nonostante ciò, pur in assenza di dati statistici quantitativamente precisi e uniformi, in forza specialmente delle esperienze condotte su modelli animali, in passato si è accreditata l'idea che la profilassi antibiotica fosse efficace nella prevenzione dell'EI.

A dimostrazione di quanto coinvolga la professione odontoiatrica il tema della profilassi antibiotica, in gran Bretagna nel 2007 le prescrizioni effettuate da odontoiatri ammontavano al 91,9% di tutte le prescrizioni per antibiotico-profilassi.

Psicologicamente pazienti con condizioni cardiache predisposti possono sentirsi rassicurati dall'assumere la profilassi per prevenire l'EI, e i medici possono sentirsi allo stesso modo obbligati nei loro confronti (senza trascurare le implicazioni medico-legali) a proteggerli in quanto loro pazienti. Casi di EI temporalmente associati a procedure invasive sono stati oggetto di cause intentate contro i professionisti per malpractice. E' necessario sottolineare che la sola compatibilità in termini temporali tra procedura invasiva e comparsa dei sintomi di EI, è condizione necessaria ma non sufficiente a dimostrarne il nesso causale. L'obiettivo delle varie linee guida è di individuare nel modo più chiaro possibile i pazienti che dovrebbero beneficiare della profilassi e le procedure per le quali è prevista in modo da non dar spazio ad ambiguità o fraintendimenti. Nessuno degli schemi di profilassi finora proposti ha dimostrato una solida validità teorica, né ha ricevuto conferme cliniche da ricerche condotte con rigore metodologico.

Nel nostro studio, nel Database 2, di 4 pz che hanno sviluppato EI in seguito a monovre odontoiatriche, uno aveva eseguito regolarmente la profilassi, due non avevano eseguito la profilassi, i in quanto rientravano nelle categorie a rischio moderato, l'ultimo non aveva eseguito profilassi poiché non possedeva nessun fattore cardiaco predisponente. Eppure i quattro casi, molto diversi tra loro, hanno sviluppato la EI.

La strategia della somministrazione di profilassi antibiotica per prevenire EI si basa sulla premessa che una gran parte di casi sarebbe provocata da batteri del cavo orale che penetrano nel torrente circolatorio durante procedure odontoiatriche. Ora si sta facendo largo la convinzione che i batteri presenti nel cavo orale penetrino continuamente nel circolo sanguigno come risultato delle normali attività quotidiane come masticare il cibo o spazzolarsi i denti, in presenza di gengivite o parodontiti, e sarebbe dovuta proprio a queste attività la maggior parte dei casi di EI associata a streptococchi del gruppo viridans residenti nel cavo orale. Questa ipotesi veniva suggerita già all'inizio degli anni 80' da uno studio condotto dalla stessa AHA.

Non è escluso che le procedure odontoiatriche abbiano un ruolo come portale d'ingresso batterico, ma il loro ruolo è fortemente ridimensionato data la minor frequenza con cui si verificano rispetto alle attività quotidiane.

La Cochrane Collaboration, nel 2008 ha pubblicato una revisione sistematica della letteratura sulla profilassi antibiotica dell'EI: non esiste nessuno studio clinico randomizzato (RCTs), esistono solo tre studi caso-controllo, due dei quali non sono stati inclusi in quanto valutati a rischio bias troppo elevato. Il terzo studio caso-controllo è stato ritenuto esaminabile solo dopo che l'Autore ha modificato la casistica, includendo una ulteriore divisione in soggetti con e senza patologia orale.

Una ricerca condotta sull'impatto delle linee guida della NICE del 2008, ha rilevato che, nonostante la riduzione del 78,6% delle prescrizioni di antibiotico-profilassi, non si è verificato alcun aumento significativo di casi di EI nei 2 anni successivi all'entrata in

vigore delle nuove linee guida. Inoltre non è stato registrato alcun incremento rilevante di morti dovute a EI e di casi di EI dovuti a Streptococchi di possibile origine dal cavo orale. La compliance da parte degli odontoiatri nell'aderire alle nuove linee guida è stata molto buona in quanto pressati dal Chief Dental Officer, dalla NICE stessa e dalla Dental Press, e avvisati dalla "Malpractice Insurance Organization" che sarebbe stato arduo difendere casi in cui non fossero state seguite le nuove linee guida.

ANALISI CASO CONTROLLO

Abbiamo eseguito quest'analisi per determinare l'influenza dello stato di salute del cavo orale sul rischio di sviluppare EI.

I Controlli sono stati confrontati singolarmente con i Casi 2 poiché questa procedura è stata impiegata al fine di verificare sostanzialmente il rischio di ammalare di EI in presenza di patologia infettiva del cavo orale, in compresenza o meno di fattori di comorbidità sistemici.

Il paragone statistico Gruppo Controllo 1 e Gruppo Casi 2 mostra con chiarezza questo trend con un CI che non comprende l'unità, il test si rivela specifico e sensibile, con indice di predittività positivo e negativo che ne sottolineano l'efficacia.

In altre parole, il rischio di ammalare di EI è decisamente più elevato se è presente patologia del cavo orale, come dimostrato dallo Odd ratio (OR 3.692).

Per quanto riguarda il Gruppo 2 e 3 il rischio è molto meno chiaro e statisticamente rilevante (CI comprendono l'unità e la specificità è molto ridotta).

In questa valutazione chiaramente ci sono delle interferenze date dal campione relativamente ridotto dei Gruppi 2 e 3, ma sostanzialmente si conferma quanto concluso precedentemente e cioè che l'esposizione batterica e la predisposizione cardiaca sono sicuramente rilevanti per lo sviluppo dell'EI ma lo possono essere ancora di più la presenza di cofattori e comorbidità proprie di quel determinato soggetto.

H. CONCLUSIONI

Dallo studio effettuato si evince, concordando con quanto espresso dall'AHA (2007), che i pazienti con condizioni cardiache caratterizzate dal maggior rischio di sviluppare prognosi infausta sono andati effettivamente incontro a decesso nella maggior parte nel gruppo 1 (Patologia Cardiovascolare), ed in tutti i casi del gruppo 2 (Malattie Infettive). I decessi verificatisi nelle altre categorie di rischio sono solo correlabili al già precario stato di salute che tali pazienti presentavano a causa di comorbidità sistemiche.

Non è possibile dimostrare un nesso di causalità nei nostri pazienti tra esposizione a procedure odontoiatriche e sviluppo di EI da patogeno risiedente nella microflora orale, dal momento che tale evento si è verificato con certezza in un solo paziente su 177 casi nel Database 1. Particolarmente interessante peraltro nel Database 2 si è dimostrato l'impatto dello stato patologico di salute del cavo orale in pazienti che hanno sviluppato EI da batteri della microflora orale, suggerendo come siano le manovre routinarie più verosimilmente responsabili di batteriemie esitanti in EI piuttosto che le suddette procedure.

Tra le condizioni cardiache predisponenti più frequentemente nel Gruppo CASI 1 vi è la valvola aortica bicuspidale assieme alla presenza di bioprotesi valvolare aortica e di floppy mitral valve, sarebbe auspicabile individuare quindi pazienti portatori di VAB il più precocemente possibile. Nel Gruppo CASI 2 l'EI si è verificata più frequentemente su protesi valvolare aortica (11.4%) e nella stenosi valvolare aortica non reumatica (8.6%), seguita dalla VAB (5.7%). Questi dati non sono in perfetto accordo con la letteratura che indica come principali condizioni predisponenti le Protesi e la Floppy Mitral Valve. E' inoltre importante rilevare come l'EI possa svilupparsi, anche se meno sovente e con prognosi più favorevole, in pazienti che non presentano alcun fattore predisponente cardiaco, si tratta però nella maggior parte dei casi di soggetti IVDU.

Per quanto riguarda i rapporti fra cavo orale e sviluppo di endocardite dai nostri dati risulta che uno stato di patologia orale (periodontite apicale, malattia parodontale e lesioni combinate endoparodontali) predispone all'insorgenza di EI più che occasionali interventi odontoiatrici invasivi.

Alla luce delle considerazioni esposte, ci sentiamo di sostenere che il mantenimento di una buona igiene orale, che diminuisca la frequenza e l'entità di batteriemie che accompagnano le attività quotidiane, può essere considerato una strategia preventiva più importante rispetto alla profilassi antibiotica focalizzata a prevenire batteriemie susseguenti procedure medico-chirurgiche, peraltro raccomandata solo nei pazienti a rischio di sviluppare EI ad esito infausto dalle attuali Linee Guida della AHA.

Esiste un rischio correlato alla somministrazione di antibiotico profilassi: Bor nel 1984 ha calcolato che chi ha il prolasso della mitrale (all'epoca considerato candidato alla profilassi secondo la AHA) ha statisticamente 5 volte la probabilità di morire di anafilassi per reazione all'antibiotico piuttosto che di endocardite.

Questo è il dato statistico, tuttavia va detto che in letteratura non è riportato nemmeno un caso di morte da somministrazione di profilassi antibiotica.

L'obiettivo dovrebbe essere l'assenza di bleeding on probe, grazie all'eliminazione delle tasche parodontali e l'assenza di lesioni endodontiche. Ciò che si ottiene con il mantenimento dello stato di salute mediante manovre di igiene orale e personale accurata.

La "profilassi educativa" e la diagnosi precoce, con conseguente cura delle patologie orali, dovrebbero essere raccomandate alla popolazione generale e in particolare modo associate all'iter diagnostico di pazienti di interesse cardiologico e in pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici (soprattutto sostituzioni valvolari).

È ovviamente auspicabile anche il riconoscimento di patologie spesso occulte ed asintomatiche, quali la valvola aortica bicuspidale.

Citando il provocatorio articolo di Sakamoto ⁷² alla domanda: “Dottore, è il suo regime profilattico basato su mito, magia o scienza? Ad ogni modo, posso assumere l’antibiotico prima della chirurgia orale perché l’ho già preso in precedenza senza sviluppare alcuna reazione?”, rispondiamo che la profilassi educativa dovrebbe essere applicata ai pazienti facenti parte di ogni categoria di rischio, anche trascurabile, riservando, in accordo con le Linee Guida AHA ai soli casi a maggior rischio di prognosi infausta la profilassi antibiotica.

BIBLIOGRAFIA

1 Contrepolis A.

Towards a history of infective endocarditis.

Med Hist. 1996; 40(1):25-54

2 Grinberg M, Solimene MC.

Historical aspects of infective endocarditis.

Rev Assoc Med Bras. 2011; 57(2):228-33.

3 Giovanni Lancisi

De Subitaneis mortibus

Venezia, Poleti 1708

4 Giovanni Morgagni

De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis

Venezia, Redemondini 1761

5 Eduard Sandiford

Observationes anatomico-pathologicae

Leyden Eyk and Vygh 1784

6 RJ Bertin, JB Bouillaud

Traité des maladies du coeur et des gros vaisseaux

Paris, Baillière 1824

7 WS Kirkes

On some of the principal effect resulting from detachment of fibrinous deposit from the interior of the heart, and their mixture with circulating blood

Med Chir Trans

London 1952 35:281-324

8 Byrom Bramwell

Diseases of the heart and thoracic aorta

New York, Appleton 1884

9 Carl Friedländer

Die Mikrokokken der Pneumonie

Fortschr. Med. 1883; 1 (22):715-733, 15.

10 Stewart JA, Silimperi D, Harris P, Wise NK, Fraker Jr TD, Kisslo

JA. Echocardiographic documentation of vegetative lesions in infective endocarditis: clinical implications.

Circulation 1980; 61:374-80.

11 H Schottmuller

Endocarditis lenta

Munch. Med. Wochenschr, 1903; 20: 849.

12 BG Horder

Br Heart J. 1956; 18:123-5.

13 E Libman, L Celler,

The etiology of subacute endocarditis

Am. J. med. Sci. 1910; 140: 516-27.

14 William Osler

Chronic infectious endocarditis

Q. J. Med., 1908-9; 2: 219-30.

15 Hermann Ludwig Eichhorst

Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie für praktische Ärzte und Studierende

1885

16 Kothari SS

Evolution of an idea: The case of prophylaxis against infective endocarditis

Ann Pediatr Card 2012; 5:117-9

17 Koenig Mg, Kaye D.

Enterococcal endocarditis. Report of nineteen cases with long-term follow-up data.

N Engl J Med. 1961; 9 264:257-64.

18 WS Thayer

Studies on bacterial (infective) endocarditis

Baltimore, 1926

19 Wei Li

Infective endocarditis.

Section one, Chapter 15

Churchill Livingstone 2003

20 C Gram

Über die isolirte Färbung der Schizomyceten in Schnitt- und Trockenpräparaten

Fortschr. Med., 1884; 2, 185-189.

21 Clinical Microbiology: Past, Present and Future

Journal of Clinical Microbiology 2003; vol. 41, 3917-918.

22 V Fuster, R.W Alexander, R A. O'Rourke

HURST'S 10th Edition, 2001

23 GL. Mandell, JE. Bennett, R Dolin

Mandell, Douglas, and Bennett's principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition

Cap 74: Endocarditis and Intravascular Infections; 975-1022.

Churchill Livingstone 2004

24 Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo

Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition

Clinical syndromes: Community-acquired infections Chapter 118 Infective Endocarditis; 789-797.

McGraw-Hill Professional 2008

25 Robbins and Cotran

Pathologic Basis of Disease, Professional Edition, 8th Edition Cap 12

Saunders & Co Philadelphia (USA) 2011

26 DC DeSimone, IM Tleyjeh, DD Correa de Sa, NS Anavekar, BD Lahr, MR Sohail, JM Steckelberg, WR Wilson and LM Baddour

Incidence of Infective Endocarditis Caused by Viridans Group Streptococci Before and After Publication of the 2007 American Heart Association's Endocarditis Prevention Guidelines
Circulation. 2012; 126:60-64.

27 Cabell CH, Abrutyn E

Progress toward a global understanding of infective endocarditis. Early lessons from the International Collaboration on Endocarditis investigation
Infect Dis Clin N Am 2002;16:255–272.

28 A Sambola, N Fernández-Hidalgo, B Almirante, I Roca, T González-Alujas, B Serra, A Pahissa, D García-Dorado and P Tornos

Sex Differences in Native-Valve Infective Endocarditis in a Single Tertiary-Care Hospital
American Journal of Cardiology, 2010; 106, 92-98

29 D Ben-Amy, M. Littner, Y Siegman-Igra

Are dental procedures an important risk factor for infective endocarditis? A case-crossover study

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28:269–273.

30 JC Castillo, MP Anguita, M Ruiz, L Pena, M Santisteban, M Puentes, JM Arizo and J Suarez de Lezo

Changing Epidemiology of Native Valve Infective Endocarditis

Rev Esp Cardiol. 2011; 64(7):594–598.

31 C. Loupa, N. Mavroidi, I. Boutsikakis, O. Paniara, O. Deligarou, H. Manoli and G. Saroglou

Infective endocarditis in Greece: a changing profile. Epidemiological, microbiological and therapeutic data

Clinical Microbiology and Infection, 2004; 10 (6), 556–561.

32 BL Storm, E Abrutyn, JA Berlin, JL Kinman, RS Feldman, PD Stolley, ME Levison, OM Korzeniowski, D Kaye

Dental and Cardiac Risk Factors for Infective Endocarditis. A population-Based, Case-Control Study

Annals of Internal Medicine 1998; 129, 10, 761-769.

33 Ferreiros E, Nacinovich F, Casabé JH, Modenesi JC, Swieszkowski S, Cortes C, Hernan CA, Kazelian L, Varini

SEIRA-2 Investigators. Epidemiologic, clinical, and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: a national survey. The Endocarditis Infecciosa en la República Argentina

Am Heart J. 2006; 151(2): 545-52.

34 B. L. Storm, E. Abrutyn, J. A. Berlin, J. L. Kinman, R. S. Feldman, P. D. Stolley, M. E.

Levison, O. M. Korzeniowski, D. Kaye

Risk factor for Infective Endocarditis: Oral Hygiene and Nondental Exposures

Circulation 2000; 102(23); 2842-2848.

35 S. Leone, V. Ravasio, E. Durante-Mangoni, M. Crapis, G. Carosi, P. G. Scotton, N.

Barzaghi, M. Falcone, P. Chinello, M. B. Pasticci, P. Grossi, R. Utili, P. Viale, M. Rizzi, F.

Suter

Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis

Infection, 2012; 40, 1 – 9

36 C. Sousa, C. Botelho, D. Rodrigues, J. Azeredo, R. Oliveira

Infective endocarditis in intravenous drug abusers: an update

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012 ; 31(11):2905-10

37 N Westphal, B Plicht, C Naber

Infective Endocarditis—Prophylaxis, Diagnostic Criteria, and Treatment

Dtsch Arztebl Int 2009; 106 (28–29): 481–90.

38 P Tissieres; A Gervaix; M Beghetti and ET Jaeggi

Value and Limitations of the von Reyn, Duke, and Modified Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis in Children

Pediatrics Vol 2003;. 112 (6)

39 Džupová O, Machala L, Baloun R, Maly M, Benes J

Czech Infective Endocarditis Working Group. Incidence, predisposing factors, and aetiology of infective endocarditis in the Czech Republic

Scand J Infect Dis. 2012; 44(4):250-5.

40 G. Habib, B. Hoen, P. Tornos, F. Thuny et al

Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). The Task Force on the Prevention, diagnosis, and treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

European Heart Journal 2009; 30, 2369-2413.

41 M Jereb, T Kotar, T Jurca, T Lejko Zupanc

Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infective endocarditis

Intern Emerg Med 2009 ; 4:221–226.

42 Xavier Duval, François Delahaye François et al

Temporal Trends in Infective Endocarditis in the Context of Prophylaxis Guideline Modifications. Three Successive Population-Based Surveys

Journal of the American College of Cardiology 2012; 59, 22

43 Chambers JB, Shanson D, Hall R, Pepper J, Venn G, McGurk M.

Antibiotic prophylaxis of endocarditis: the rest of the world and NICE.

J R Soc Med. 2011; 104(4):138-40

44 B. Maisch, P. Alter, K. Karatolius, V. Ruppert, S. Pankuweit, Schwerpunkt

Das Herz bei Inneren Erkrankungen. Das Herz bei viralen, bakteriellen und parasitären Infektionen

Internist 2007; 48: 255–267.

45 Baluta MM, Benea EO, Stanescu CM, Vintila MM.

Endocarditis in the 21(st) Century.

Maedica (Buchar). 2011; 6(4):290-7.

46 JL. Kaplan, M Berkwits, TV. Jones, RS. Porter, MH. Beers

The Merck Manual, 5th Edition

Section 16: Cardiovascular disorders. Cap 208 Infective Endocarditis

Merck Ed 2007

47 W. Wilson, K. A. Taubert, M. Gewitz, P. B. Lockhart et al.

Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association

JADA 2008; 139(1): 3S-24S.

48 D Burnette-Curley, V Wells, H Viscount, C L Munro, J C Fenno, P Fives-Taylor and F L

Macrina

FimA: major virulence factor associated with *Streptococcus parasanguis* endocarditis

Infection Immunity December 1995; 63 12 4669-4674.

49 Viscount HB, Munro CL, Burnette-Curley D, Peterson DL, Macrina FL

Immunization with FimA protects against *Str. Parasanguis* endocarditis in rats

Infect. Immun. 1997; 65: 994-1002.

50 Kitten T, Munro CL, Wang A, Macrina FL

Vaccination with FimA from *Str. Parasanguis* protects rats from endocarditis caused by other viridans streptococci

Infect. Immun. 2002; 70: 422-425.

51 Braunwald, Zipes, Libby

Hearth Disease of Cardiovascular Medicine 6th Edition

Cap. 47 Infective Endocarditis, Adolf W. Karchmer.

Saunders 2001

52 Shevchenko IuL, Danil'chenko VV, Zhiburt EB, Serebrianaia NB, Khubulava GG, Katkova IV.

[The immunogenetic status of patients with infectious endocarditis

Vestn Khir Im I I Grek. 1995; 154(1):58-63.

53 Corti ME, Palmieri OJ, Villafañe MF, Trione N

Evaluation of 61 episodes of infective endocarditis in intravenous drug abusers and human immunodeficiency type-1 virus infection

Rev Argent Microbiol. 2004; 36(2):85-7.

54 Cay S, Gürel OM, Korkmaz S.

Clinical and epidemiological characteristics of infective endocarditis

Türk Kardiyol Dern Ars. 2009; 37(3):182-6.

55 Bonfante HL, Bonfante HL, Azevedo CB, Valle LM, Júnior JR.

[Endocarditis with negative blood cultures and immunological alterations: a grand challenge]

Acta Reumatol Port. 2011; 36(3): 282-6.

56 Pereira CA, Rocio SC, Ceolin MF, Lima AP, Borlot F, Pereira RS, Moreira-Silva SF

Clinical and laboratory findings in a series of cases of infective endocarditis

J Pediatr (Rio J). 2003; 79(5):423-8.

57 Di Salvo G., Habib G., Pergola V.,Averinos JF., Philip E.,Casalta JP. Et al.

Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis

J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1069-76.

58 Nadja Westphal, Björn Plicht, Christoph Naber

Infective Endocarditis—Prophylaxis, Diagnostic Criteria, and Treatment

Dtsch Arztebl Int 2009; 106(28–29): 481–90.

59 Durack DT et al.

New criteria from the diagnosis and treatment of infective endocarditis

American Journal of Medicine 1994; 96, 202–3

60 Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR.

Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis

Clin Infect Dis. 2000; 30(4):633-8

61 Lou XF, Yang DY, Liu ZY, Wang HL, Li TS

Clinical analysis of 120 cases of infective endocarditis

Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2009; 48(1):35-8.

62 López-Wolf D, Vilacosta I, San Román JA, Fernández C, Sarriá C, López J, Revilla A, Manchado R.: Infective endocarditis in octogenarian patients

Rev Esp Cardiol. 2011; 64(4): 329-33

63 Bojalil R, Mazón-González B, Carrillo-Córdova JR, Springall R, Amezcua-Guerra LM.

Frequency and clinical significance of a variety of autoantibodies in patients with definite infective endocarditis

J Clin R: heumatol. 2012; 18(2): 67-70.

64 Dodds GA 3rd, Durack DT

Criteria for the diagnosis of endocarditis and the role of echocardiography

Echocardiography. 1995; 12(6): 663-8.

65 De Garay R, Cuarón A, Rodríguez A, Zavala G, Olvera S

Hepato-splenic scintigraphy in finding indications of bacterial endocarditis. Preliminary report

Arch Inst Cardiol Mex. 1980; 50(6): 671-8.

66 Chen SB

Collaborative Study Group for Diagnostic Criteria of Infective Endocarditis. Evaluation of diagnostic criteria for infective endocarditis:an analysis of 216 pathologically proven patients

Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2003; 41(10):738-42.

67 Larenby D., Gold J. P

Prevention and management of prosthetic valve endocarditis

Infect Med 1991; 8: 15, 42-45.

68 Rostagno C., Gensini G. F

Endocarditi Infettive

, Cap 5: Endocardite infettiva su valvole protesiche; 61-71

Ed Aracne 2009

69 Habib G., Badano L., Tribouilloy C., Vilacosta I., Zamorano JL.

Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. European

Journal of Echocardiography (2010) 11, 202-219.

70 Guy TS, Hill AC

Mitral valve prolapse

Annu Rev Med. 2012; 63:277-92.

71 S Nistri, C Basso, G Thiene

La valvola aortica bicuspid

G Ital Cardiol 2012; 13(1):25-37.

72 Cluff, L. E., Reynolds, R. C , Page, D. L, and Breckenridge, J. L

Staphylococcal bacteremia and altered host resistance

Ann. Intern. Med. 1969; 69: 859-73

73 L. JOSEPH WHEAT

Infection and Diabetes Mellitus

Diabetes Care, 1980; 3(1)

74 Walid Khayr, Rami Y. Haddad, and Salman A. Noor

Infections in Hematological Malignancies

Disease-a-Month. 2012; 58(4), 239-249

75 Schimpff S, Satterlee W, Young VM, et al

Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia

N Engl J Med 1971; 284:1061-5.

76 Steven P. Engebretson, Ira B. Lamster, Mitchell S.V. Elkind, Tatjana Rundek, Neill J.

Serman, Ryan T. Demmer, Ralph L. Sacco, Panos N. Papapanou and Moïse Desvarieux

Radiographic Measures of Chronic Periodontitis and Carotid Artery Plaque

Stroke. 2005; 36:561-566

77 Mattila K. J., Asikainen S., Wolf J., Jousimies-Somer H., Valtonen V. & Nieminen M

Age, dental infections and coronary heart disease

Journal of Dental Reserch 2000; 79, 756-760.

78 Guggenheimer J, Mayher D, Egtesad B

A survey of dental care protocols among US organ transplant centers

Clin Transplant. 2005; 19(1):15-8.

79 Kirkevang L-L., Hörsted-Bindslev P., Orstavik D., wenzel A

Frequency and distribution of endodontically treated teeth and apical periodontitis in an urban Danish population

International Endodontic Journal, 2001 34, 198-205

80 Mattila K., Rasi V., Nieminen M., Valtonen V., Kesaniemi A., Syrjala S., Jungell P. & Huttunen J. K

Von Willebrand factor antigen and dental infections

Thrombosis Research 1989; 56, 325-329.

81 Peter B. Lockhart

Antibiotic Prophylaxis for Dental Procedures: Are We Drilling in the Wrong Direction?

Circulation. 2012; 126:11-12.

82 PB. Lockhart, MT. Brennan, M Thornhill, BS. Michalowicz et al

Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis– related bacteremia

J Am Dent Assoc. 2009; 140(10): 1238–1244.

83 Haruo Sakamoto, Kazunari Karakida, Mitsunobu Otsuru, Takayuki Aoki, Yoshiki Hata, Akira Aki

Antibiotic prevention of infective endocarditis due to oral procedures: myth, magic, or science?

J Infect Chemother 2007; 13:189–195.

84 J. Fortun, T. Centella, P. Martín-Davila, M.J. Lamas, C. Perez-Caballero, L. Fernandez-Pineda, E. Otheo, J. Cobo, E. Navas, V. Pintado, E. Loza, S. Moreno.

Infective endocarditis in congenital heart disease: a frequent community-acquired complication

Infection. 2012 Sep 7.

85 M Tsang, S Perera, E Lonn, H Dokainish

Pneumococcal Endocarditis Causing Valve Destruction in the Absence of Vegetations on Transesophageal Echocardiography: A Series of Three Consecutive Cases

Canadian Journal of Cardiology. 2012; EPub Aug 24

86 Saydain G, Singh J, Dalal B et al

Outcome of patients with injection drug use-associated endocarditis admitted to an intensive care unit

J Crit Care 2010; 25:248–253

87 Manso E., Varaldo PE

La resistenza agli antibiotici negli stafilococchi

Le monografie di Documenta: Programma di Documentazione Scientifica

Edizioni Scientifiche Mascia Brunelli, Biolife 2002.

88 Wenzel RP

The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Ann Int Med 1982; 97, 440-442

89 Oliveira DC, Tomasz A, de Lancastre H

Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of
meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Lancet Infect Dis 2002; 2:180-189

90 Boccia D, Pantosti A, D'Ancona F, Giannitelli S, Monaco M, Salmaso S.

Antimicrobial resistance in Italy: preliminary results from the AR-ISS project. 12th ECCMID.

Clin Microbiol Infect 2002; 8(suppl. 1):197-198

91 Wenzel RP and Edmond MB

Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* : infection control considerations.

Clin Infect Dis, 1998; 27:245-251

92 Fridkin SK

Vancomycin-intermediate and -resistant *Staphylococcus aureus*: what the Infectious Disease
Specialist needs to know.

Clin Infect Dis, 2001; 32:108-115

93 S. Blumental, M. Reynders, A. Willems, D. Biarent, R. Duttman, P. Lepage and A.
Vergison.

Enteroviral Infection of a Cardiac Prosthetic Device.

Clinical Infectious Diseases 2011; 52(6) 710-716

94 G. Berlot, R. Bussani

Cytomegalovirus endocarditis. A case report and a review of the literature

Minerva Anesthesiol. 2003; 69: 801-5.

95 Keltz TN

Adenovirus endocarditis.

Lancet. 1996; 13;347(8994):125.

96 Persaud V

Two unusual cases of mural endocarditis, with a review of the literature

Am J Clin Pathol 1970; 53:832.

97 Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, Maurin M, Célard M, Mainardi JL, Caus T, Collart F, Habib G, Raoult D

Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases

Clin Infect Dis. 2010; 15;51(2): 131-40.

98 D. N. Gilbert, R. C. Moellering, G. M. Eliopoulos, H. F. Chambers, M. S. Saag

Clinical approach to Initial Choice of Antimicrobial Therapy 42nd Ed

The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy

Antimicrobial Therapy 2012, 28-31

99 Page R.C., Eke P.I

Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis

J Periodontol. 2007;78 (7 Suppl):1387-99.

100 Hall G, Hedstrom SA, Heimdahl A, Nord CE

Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia

Clin Infect Dis 1993; 17: 188–94.

101 Hall G, Heimdahl A, Nord CE

Effects of prophylactic administration of cefaclor on transient bacteremia after dental extraction

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15:646–9.

102 Hall G, Nord CE, Heimdahl A

Elimination of bacteraemia after dental extraction: comparison of erythromycin and clindamycin for prophylaxis of infective endocarditis

J Antimicrob Chemother 1996; 37:783–95.

103 S. Dajani, K. A. Taubert, W. Wilson, A. F. Bolger, A. Bayer et al

Prevention of Bacterial Endocarditis. Recommendation by the American Heart Association

Clinical Cardiology. 1997; 277(22) 1794-01.

104 W. Wilson, K. A. Taubert, M. Gewitz, P. B. Lockhart et al.

AHA Guideline. Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group

Circulation 2007; 106. 1736-1754.

105 G.Beilman, D. M. Langness et al

Health Care Order Set: Antibiotic Prophylaxis for Surgical Site Infection Prevention in Children

ICSI- Institute for Clinical System Improvement, 3th edition September 2009:

106 SA Berger, S Weitzman, SC Edberg and J.I. Casey

Bacteremia After the Use of an Oral Irrigation Device: A Controlled Study in Subjects with Normal-Appearing Gingiva: Comparison with Use of Toothbrush.

Annual of Internal Medicine.1974; 80(4): 510-511

107 E. Cecchi, F. G. De Rosa, F. Chirillo, E. Petrelli et al

Profilassi dell'endocardite infettiva o batterica Il punto di vista italiano. Documento Congiunto della Federazione Italiana di Cardiologia e della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

Giornale Italiano di Cardiologia 2009; 10 (6): 395C-400C.

108 Lofthus JE, Waki MY, Jolkovsky DL, Otomo-Corgel J, Newman MG, Flemmig T, et al

Bacteremia following subgingival irrigation and scaling and root planning

J Periodontol 1991; 62:602-7.

109 Eke P.I., Page R.C., Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ

Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis

J Periodontol. 2012; 83(12):1449-54

110 Orstavik D, Kerekes K, Eriksen HM

The periapical index: A scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis

Endod Dent Traumatol 1986; 2: 20-34.

111 KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S,

Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr

Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association

Circulation. 1997; 1, 96(1):358-66.

112 Mattila KJ, Pussinen PJ, Paju S

Dental infections and cardiovascular diseases: a review

J Periodontol 2005; 76 (11Suppl): 2085–8.

113 Joshipura K, Ritchie C, Douglass C

Strength of evidence linking oral conditions and systemic disease

Compend Contin Educ 2000; Dent Supp 1:12–23.

114 Miller WD

The Micro-Organisms of the Human Mouth

Philadelphia, PE:SS White Publishing, 1890, Basel:Karger,1973.

115 Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, Corey GR, Chu VH, Couper DJ, Lockhart PB.

Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for

prevention of infective endocarditis: before and after study.

BMJ. 2011; 3, 342:2392

116 Chung M.

Prescription of antibiotics for prophylaxis to prevent bacterial endocarditis.

J Am Dent Assoc. 2009; 140(8):1025-6.

117 Rizzoli G, Bejko J, Bottio T, Tarzia V, Gerosa G.

Valve surgery in octogenarians: does it prolong life?

Eur J Cardiothorac Surg. 2010; 37(5):1047-55

118 Roberts GJ.

Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children.

Pediatr Cardiol. 1999; 20(5):317-25